

アミジンおよびそのエン-1,1-ジアミン互変異性体 を利用した複素環化合物の合成

著者	井原 正吾
学位授与大学	東洋大学
取得学位	博士
学位の分野	工学
報告番号	乙第191号
学位授与年月日	2010-02-26
URL	http://id.nii.ac.jp/1060/00003947/

アミジンおよびそのエン-1,1-ジアミン互変異性体
を利用した複素環化合物の合成

井 原 正 吾

アミジンおよびそのエン-1,1-ジアミン互変異性体
を利用した複素環化合物の合成

井 原 正 吾

目 次

第 1 章	緒 論	1
1. 1	研究の背景とアミジンの化学	1
1. 2	第 2 章 二置換アミジンのエン-1,1-ジアミン互変異性体としての反応 - I	
	一橋頭位に窒素原子をもつ縮合複素環化合物の合成 - I -	4
1. 3	第 3 章 二置換アミジンのエン-1,1-ジアミン互変異性体としての反応 - II	
	一橋頭位に窒素原子をもつ縮合複素環化合物の合成 - II -	5
1. 4	第 4 章 アミジンのエン-1,1-ジアミン互変異性体と α,β -不飽和カルボニル化合物の反応による 3,4-ジヒドロピリジン誘導体および 3,4-ジヒドロピロール-2-オン誘導体の合成	7
1. 5	第 5 章 Retro-Ene 反応を利用した 1,3,5-トリアジン-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-ジオン誘導体の新しい合成法	
	一 <i>N-t</i> -ブチルアミジンと炭酸ジフェニルの反応一	9
1. 6	第 6 章 環状イミド酸エステルと α,β -不飽和エステルの反応による新規縮合複素環化合物、ピロロ[2,1- <i>b</i>]-1,3-オキサジンおよびピリド[2,1- <i>b</i>]-1,3-オキサジン誘導体の合成	11
1. 7	ま と め	13
1. 8	文 献	14
第 2 章	二置換アミジンのエン-1,1-ジアミン互変異性体として反応 - I	
	一橋頭位に窒素原子をもつ縮合複素環化合物の合成 - I -	16
2. 1	緒 言	16
2. 2	結 果 と 考 察	16
2. 3	実 験	25
2. 4	ま と め	33
2. 5	文 献	34

第 3 章	二置換アミジンのエン-1,1-ジアミン互変異性体としての反応 - II	
	ー橋頭位に窒素原子をもつ縮合複素環化合物の合成-IIー	35
3.1	緒 言	35
3.2	結 果 と 考 察	35
3.3	実 験	44
3.4	ま と め	53
3.5	文 献	54
第 4 章	アミジンのエン-1,1-ジアミン互変異性体と α,β -不飽和カルボニル化合物の反応による 3,4-ジヒドロピリジン誘導体および 3,4-ジヒドロピロール-2-オン誘導体の合成	55
4.1	緒 言	55
4.2	結 果 と 考 察	55
4.3	実 験	65
4.4	ま と め	83
4.5	文 献	84
第 5 章	Retro-Ene 反応を利用した 1,3,5-トリアジン-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-ジン誘導体の新しい合成法 ー <i>N</i> - <i>t</i> -ブチルアミジンと炭酸ジフェニルの反応ー	85
5.1	緒 言	85
5.2	結 果 と 考 察	85
5.3	実 験	89
5.4	ま と め	95
5.5	文 献	96
第 6 章	環状イミド酸エステルと α,β -不飽和エステルの反応による新規縮合複素環化合物、ピロロ[2,1- <i>b</i>]-1,3-オキサジンおよびピリド [2,1- <i>b</i>]-1,3-オキサジン誘導体の合成	97
6.1	緒 言	97
6.2	結 果 と 考 察	97

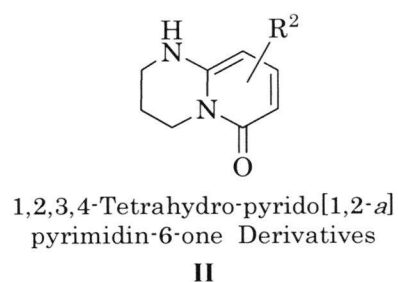
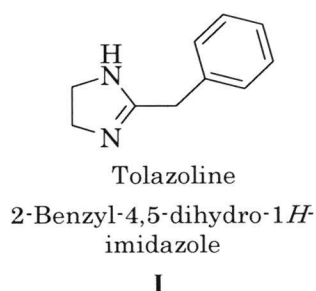
6. 3	実 験	110
6. 4	ま と め	121
6. 5	文 献	122
第 7 章	総 括	123
7. 1	研究の背景とアミジンの化学	123
7. 2	第 2 章 二置換アミジンのエン-1,1-ジアミン互変異性と しての反応 - I - 橋頭位に窒素原子をもつ縮合複素環 化合物の合成 - I -	123
7. 3	第 3 章 二置換アミジンのエン-1,1-ジアミン互変異性と しての反応 - II - 橋頭位に窒素原子をもつ縮合複素環 化合物の合成 - II -	124
7. 4	第 4 章 アミジンのエン-1,1-ジアミン互変異性体と α,β - 不飽和カルボニル化合物の反応による 3,4-ジヒドロピリ ジン誘導体および 3,4-ジヒドロピロール-2-オン誘導体の 合成	125
7. 5	第 5 章 Retro-Ene 反応を利用した 1,3,5-トリアジン -2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-ジオン誘導体の新しい合成法 - <i>N</i> - <i>t</i> -ブチルアミジンと炭酸ジフェニルの反応 -	127
7. 6	第 6 章 環状イミド酸エステルと α,β -不飽和エステルの 反応による新規縮合複素環化合物、ピロロ[2,1- <i>b</i>]-1,3-オ キサジンおよびピリド[2,1- <i>b</i>]-1,3-オキサジン誘導体の合 成	127
	謝 辞	129
	論文リスト	130

第1章 緒 論

1.1 研究の背景とアミジンの化学

複素環化合物は、ニコチン、テトロドトキシシン（ふぐ毒）などの毒性物質やビタミンE、核酸成分のプリンなど多くの有益な天然物質がある。本論文に関係した化合物の例では、抗ヒスタミン薬で、環状アミジンの一種である Tolazoline(I)[1]や鎮痛剤合成の中間体であるピリド[1,2-*a*]ピリミジン-6-オン誘導体(II)[2]が挙げられる。

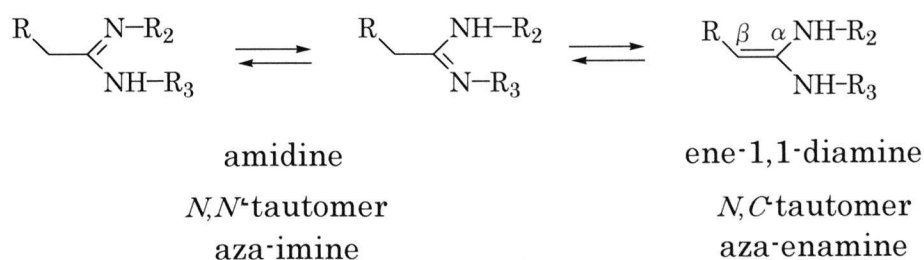
ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-6-オン誘導体 II の合成法は Huang, Z.-T.ら [2]、および Cheng, D.ら [3]により報告されている。し



かし、第2章および第3章で述べるように、アミジンのエン-1,1-ジアミン互変異性体を利用した反応により容易に合成できる。エン-1,1-ジアミン互変異性体の反応は第2章、第3章で記述するが、ピリド[1,2-*a*]ピリミジンおよびピロロ[1,2-*a*]ピリミジン骨格の構築が容易で、有用な反応である。しかし、エン-1,1-ジアミン互変異性体の反応例は多くはなく、この研究は非常に意義がある。

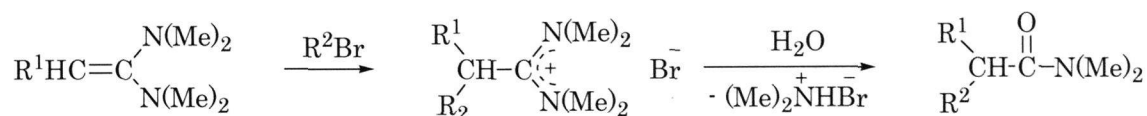
以下にアミジンおよびその同属体であるイミド酸エステルについて概説する。

アミジンは、1877年 Pinner による合成が報告されて以来 Pinner 法として知られており、種々のアミジンが合成できるため鎖状の含窒素化合物や複素環化合物の合成原料として利用されている[4]。アミジンは、イミン-エナミン互変異性と同様な *N,C*-互変異性あるいは *N,N'*-互変異性が可能である。

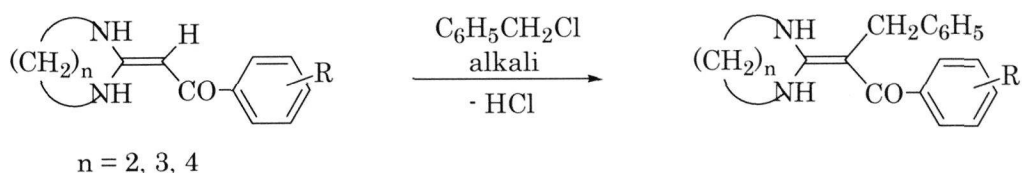


これらのアミジンについて多数の研究報告があるが、非環状アミジンからはアミドラゾン、ヒドラジジン骨格をもつ非環状化合物あるいはモノアザおよび 1,3-ジアザ型の 4、5、6、7 員環の化合物が、そして環状アミジンからは、種々の複素環化合物が合成されている [4, 5]。1966 年に Weingarten ら [6] は、1,1-ビス(ジメチルアミノ)エチレンを合成し、ケテン *N,N*-アセタールの名称を使用している。このような 1,1-ジアミノアルケンに対して、ケテン *N,N'*-アセタールあるいはケテンアミナールと呼ばれてきたが、Hobbs ら [7] はエンジアミンと呼称した。今では用語として、エン-1,1-ジアミンが用いられ、この構造をもつ化合物の総称としても使用されている。エン-1,1-ジアミン構造では、窒素原子に結合している置換基の数やその性質にも依存するが、炭素-炭素二重結合の π 電子と二個の窒素原子の非結合電子対が相互作用して β 炭素上の電子密度が高くなっている。しかし、通常はアミジンとして存在するが、アミジンの α 炭素にアルカノイル、エステル、ニトロあるいはニトリル基のような電子吸引性置換基が結合すると、共役により安定化されエン-1,1-ジアミン構造になり、その β 炭素での求核反応 (*C*-アルキル化) が起こる。これらエン-1,1-ジアミンの反応は総説 [8] や成書 [9] にまとめられている。

これまでに、固定されたエン-1,1-ジアミンの反応の研究は多くはないが、Hobbs ら [7] により報告されたエン-1,1-ジアミン (ビニリデンビスジメチルアミン) の *C*-アルキル化を例示する。

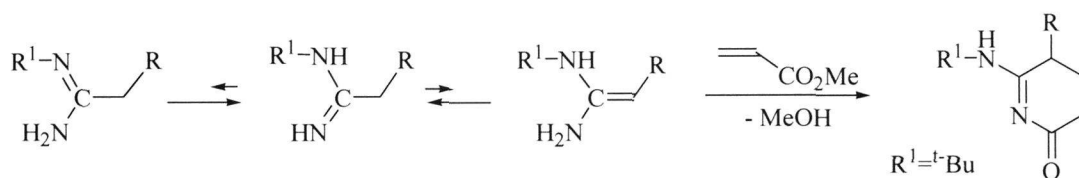


Gruseck ら [10] の 2-アルキリデンイミダゾリジンにおける *E-Z* 転位と重水素交換反応および Huang ら [11] による電子吸引性置換基が結合したエン-1,1-ジアミンの反応がある。

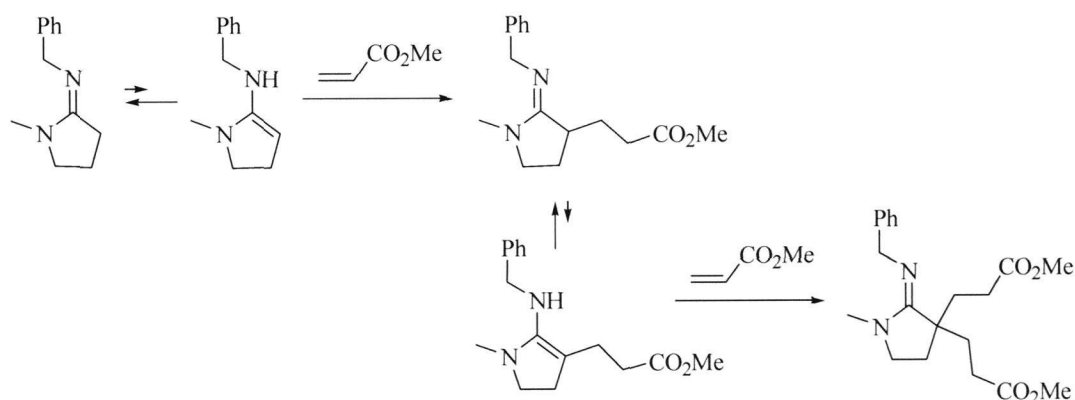


このような、エン-1,1-ジアミンや電子吸引性置換基が β 炭素に結合して

いるエン-1,1-ジアミンの反応とは異なり、アミジンがエン-1,1-ジアミン互変異性体として、その β 炭素がアルキル化(C -アルキル化)する反応は、一置換非環状アミジンについて Rovef [12]と伊藤ら[13]により報告された。伊藤らの結果の一部を示す。



Pfau, M.ら[14]は環状アミジンの α 水素の重水素交換およびアクリル酸メチルとの反応による C -アルキル化について報告したが、付加のみで環化には至っていない。



これまでに述べた例で判るように、これらの反応においてアルカンアミジンは N,N' -互変異性と共にイミン-エナミン互変異性と同様な N,C -互変異性によるエン-1,1-ジアミン互変異性体として求電子試薬と反応することが明らかにされた。

アミジンの窒素原子一個を酸素原子で置換した構造がイミド酸であるが、イミド酸は不安定で直ちに互変異性体であるアミドに変わる。しかし、イミド酸エステルは比較的安定であり、部分構造に対してはイミノエーテルの用語も使用される。L. Toke ら[15]は、ヨヒンビン骨格の合成中に見いだした現象にたいしてイミノエーテル-エナミノエーテル互変異性の用語を最初に使用した。B. M. Trott ら[16]と M. Pfau ら[17]は環状のエナミノエーテルが C -アルキル化することを報告しているが環化するまでには至っていない。

2-ベンジル-5,6-ジヒドロ-4*H*-1,3-オキサジン誘導体 **27** は環状イミド酸

エステルの一つで、イミノエーテルであり、イミン - エナミン互変異性と同様にイミノエーテル - エナミノエーテル互変異性が可能である。このエナミノエーテル互変異性体が α, β -不飽和エステルとの反応で C -アルキル化し、さらに環化した縮合複素環化合物の合成は知られていない。

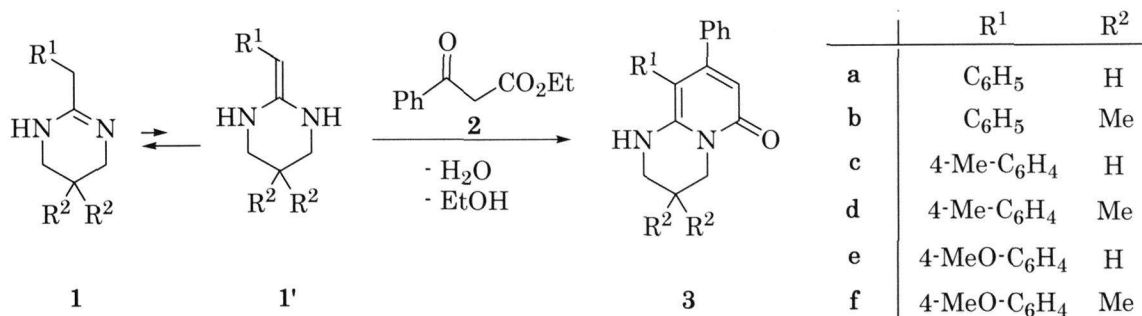
本研究は、アルカンアミジンのエン-1,1-ジアミン互変異性体および環状イミド酸エステルのエナミノエーテル互変異性体を利用し、さらにベンズアミジンと種々の求電子試薬との反応による複素環化合物の合成である。成果として、有用な化合物の合成が可能となり、また新規な反応を見出した。

1. 2 二置換アミジンのエン-1,1-ジアミン互変異性体としての反応 - I

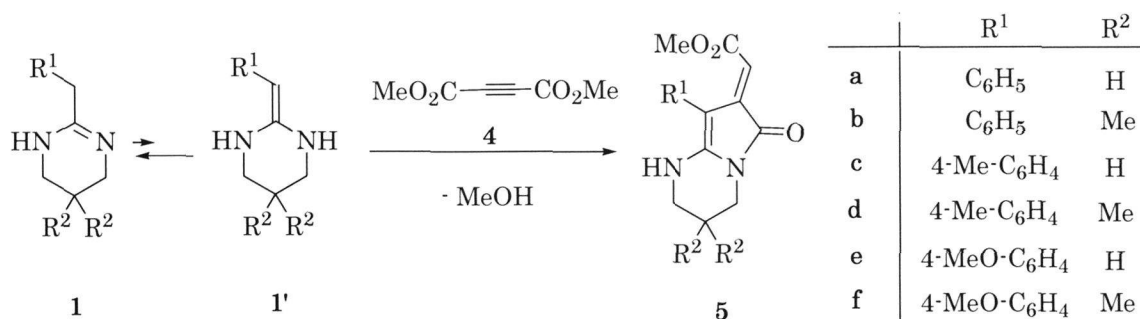
- 橋頭位に窒素原子をもつ縮合複素環化合物の合成 - I -

この研究は、 N, N' -二置換アミジンと β -ケトエステルの反応による橋頭位に窒素原子をもつ縮合複素環化合物ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-6-オン骨格およびピロロ[1,2-*a*]ピリミジン骨格の構築である。、2-ベンジル-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン誘導体 **1** とベンゾイル酢酸エチル **2** を 160°C で 4-5 時間加熱し、アセチレンジカルボン酸ジメチル **4** との反応を室温で行ない、それぞれピリド[1,2-*a*]ピリミジン-6-オン誘導体 **3** および (*E*)-ピロロ[1,2-*a*]ピリミジン-7-イリデン酢酸メチル **5** を合成した。反応経路は、ピリミジン誘導体 **1** がエン-1,1-ジアミン互変異性体 **1'** として **2** および **4** に Michael 付加し、さらに分子内環化したものである。生成物の構造は、元素分析、NMR 分析により確認した。

Sheme 1



Scheme 2



化合物 **5a** は 1 次元 NMR 分析に加えて Hetcor, HMBC および 2D-HOESY 分析によりアクリル酸メチルのエステル基は *E* 配置であると決定した。化合物 **5b-5f** においても、それらの ¹H-NMR および ¹³C-NMR スペクトルのケミカルシフトが同様であり、*E* 配置であることは明らかである。

合成した 1,2,3,4-テトラヒドロピリド[1,2-*a*]ピリミジン-2-オン誘導体 **3** および 1,2,3,4-テトラヒドロピロロ[1,2-*a*]ピリミジン-7-イリデン酢酸メチル **5** の収率は、それぞれ、51-72 % および 37-60 % であった。Cheng, D ら[3]は鎮痛剤の中間体として、2,6-ジフルオロピリジンから 6 段階の反応を経て化合物 **3** の同属体を合成した。しかし、本研究による方法は、ピリミジンの合成を含めて 3 段階であり、有利な合成法である。

環状二置換アミジン **1** は、*C,N*-互変異性体エン-1,1-ジアミンが *C*-アルキル化し、環化することが明らかになった。

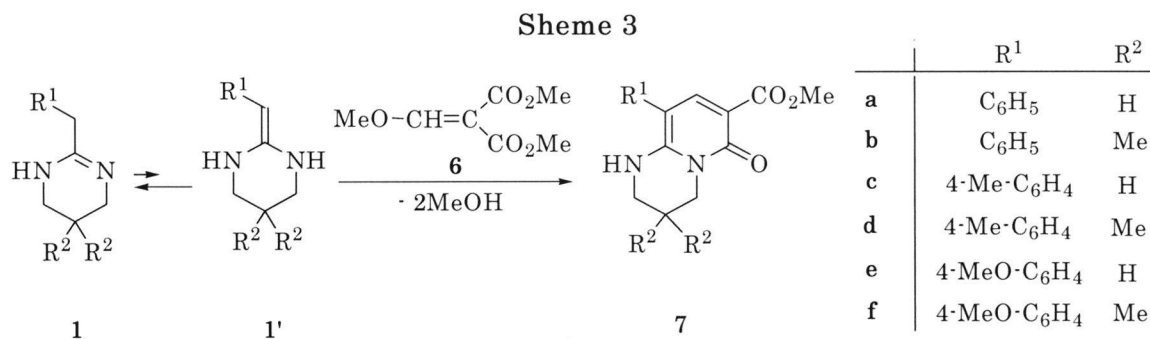
橋頭位に窒素原子をもつ新しい縮合複素環化合物 **3** および **5** を合成した。

また *N,N'*-互変異性体として、*N*-アルキル化したのち分子内環化した化合物は単離されなかった。

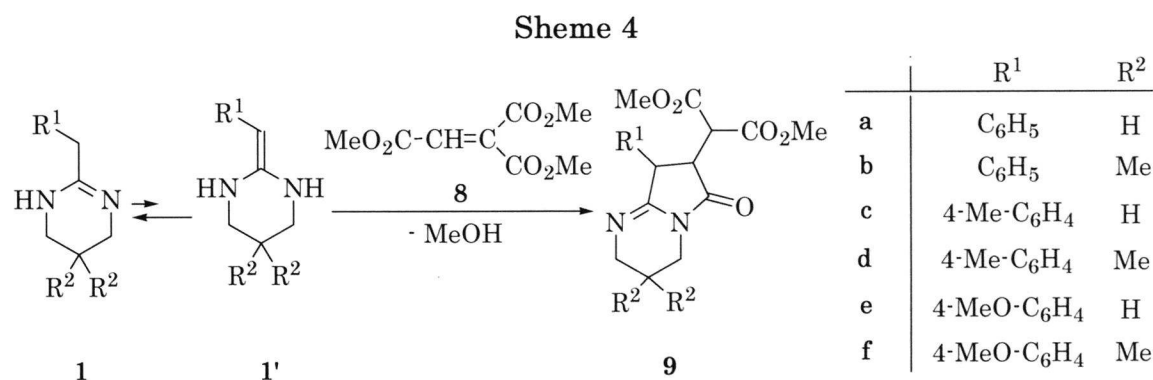
1.3 二置換アミジンのエン-1,1-ジアミン互変異性体としての反応 - II - 橋頭位に窒素原子をもつ縮合複素環化合物の合成 - II -

1,3,4,5-テトラヒドロ-2*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-7-カルボン酸メチル誘導体 **7** および 2,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[1,2-*a*]ピリミジン-7-イルマロン酸ジメチル誘導体 **9** の合成に関するものである。二置換アミジンではあるが、イミノ基が環外に結合しているアルキルイミノピロリジン誘導体とアクリル酸エチルの Michael 付加は知られているが縮合環の生成には至っていない[14]。

2-ベンジル-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン誘導体 **1** とメトキシメチレンマロン酸ジメチル **6** を 160°C で 3-4 時間加熱した。エチレントリカルボン酸トリメチル **8** との反応は 100°C で 3 時間反応を行い、縮合複素環化合物 **7** および **9** を合成した。



2-ベンジル-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン誘導体 **1** は *N,C*-互変異性体として、メトキシメチレンマロン酸ジメチル **6** に Michael 付加し、エン-1,1-ジアミン互変異性体を経て脱メタノールとともに環化し、1,3,4,5-テトラヒドロ-2*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-7-カルボン酸メチル誘導体 **7** を生成した（収率 58-82 %）。



同様に、ピリミジン誘導体 **1** とエチレントリカルボン酸トリメチル **8** を反応させ、2,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[1,2-*a*]ピリミジン-7-イル)マロン酸ジメチル誘導体 **9** を合成した（収率 73-84 %）。

これら、橋頭位に窒素原子をもつ新規縮合複素環化合物 **7** および **9** は良好な収率であった。

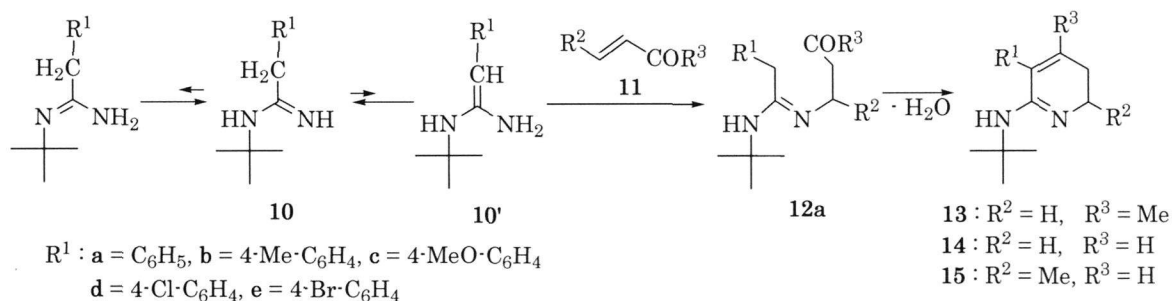
ここで用いた α,β -不飽和エステル **8** との反応においても環状二置換アミジン **1** は、*C,N*-互変異性体エン-1,1-ジアミンとして *C*-アルキル化し、環

化した。*N*-アルキル化したのち分子内環化した化合物は単離されなかった。

1. 4 アミジンのエン-1,1-ジアミン互変異性体と α,β -不飽和カルボニル化合物の反応による3,4-ジヒドロピリジン誘導体および3,4-ジヒドロピロール-2-オン誘導体の合成

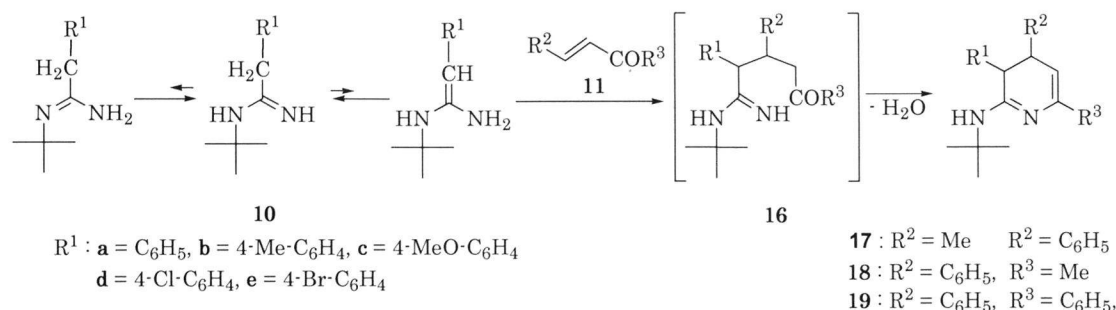
一置換アミジンとして *N*-*t*-ブチルベンジルアミジン **10** を用い、メチルビニルケトン **11**($R^2=H$, $R^3=Me$)、アクロレイン **11**($R^2=H$, $R^3=H$)、クロトンアルデヒド **11**($R^2=Me$, $R^3=H$)、フェニル 1-プロペニルケトン **11**($R^2=Me$, $R^3=Ph$)、ベンザルアセトン **11**($R^2=Ph$, $R^3=Me$)およびカルコン **11**($R^2=Ph$, $R^3=Ph$)との反応について実験した。

Scheme 5



N-*t*-ブチルベンジルアミジン **10a** とメチルビニルケトン **11**($R^2=H$, $R^3=Me$)との反応を室温でおこなうと *N*-アルキル化した **12a** が得られ、付加物 **12a** を 120℃に加熱すると、2,3-ジヒドロピリジン誘導体 **13a** が生成した。ここで *N*-アルキル化物 **12a** は、*N,N'*-二置換アミジンのエン-1,1-ジアミン互変異性体としてその β 炭素がカルボニル炭素へ求核付加して環化し、さらに脱水が起こり **13a** を生成した。*N*-*t*-ブチルベンジルアミジン **10** とメチルビニルケトン **11**($R^2=H$, $R^3=Me$)、アクロレイン **11**($R^2=H$, $R^3=H$)およびクロトンアルデヒド **11**($R^2=Me$, $R^3=H$)それぞれを 120-150℃で反応させ、2,3-ジヒドロピリジン誘導体 **13**($R^2=H$, $R^3=Me$)、**14**($R^2=H$, $R^3=H$) および **15**($R^2=Me$, $R^3=H$)を合成した。

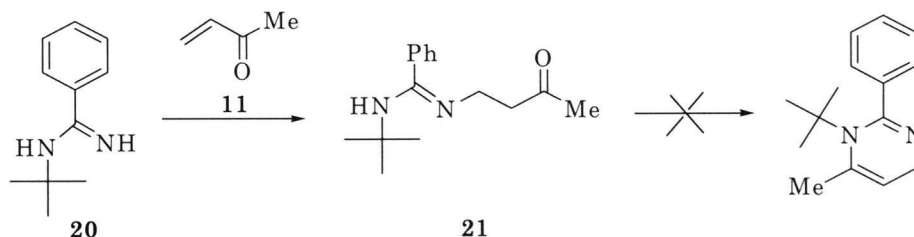
Scheme 6



アミジン **10** とフェニル 1-プロペニルケトン **11** (R²=Me, R³=Ph)、ベンザルアセトン **11** (R²=Ph, R³=Me) およびカルコン **11** (R²=Ph, R³=Ph) とを 150℃ で反応させ、それぞれ 3,4-ジヒドロピリジン誘導体 **17** (R²=Me, R³=Ph), **18** (R²=Ph, R³=Me) および **19** (R²=Ph, R³=Ph) を合成した。

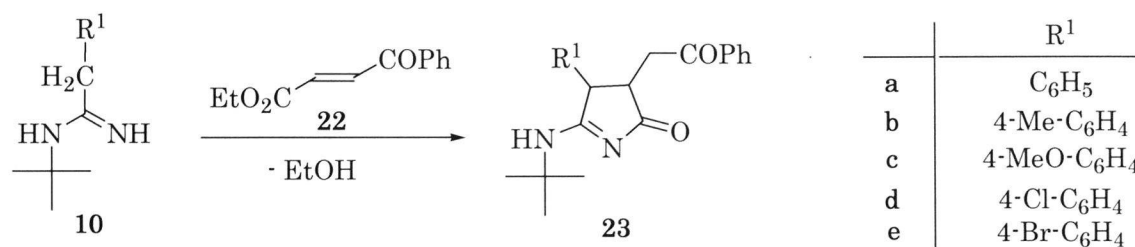
いずれの反応においてもピリジン誘導体 (*N,N'*-互変異性体としての環化物) は生成しなかった。これは *N*-アルキル化物のかさ高い *t*-ブチル基が窒素原子との反応を阻害しているためである[18]。この *t*-ブチル基の影響は Scheme 7 の実験によっても確認した。ベンズアミジン **20** とメチルビニルケトン **11** を 120℃ で加熱して付加物 **21** を得たが、環化生成物は得られなかった。

Scheme 7



化合物 **13-15** は *N*-アルキル化物がエン-1,1-ジアミン互変異性体としてカルボニル炭素を攻撃し環化したが、**17-19** はエン-1,1-ジアミン互変異性体として *C*-アルキル化した化合物 **16** を経て環化したものである。両者の反応の違いはメチルビニルケトンおよびアルデヒドの求核性が α,β -不飽和ケトンよりも強いためであると考えられ[19]、メチルビニルケトン、アクロレインおよびクロトンアルデヒドは *N*-アルキル化物がエン-1,1-ジアミンへと異性化し、その β 炭素のカルボニル炭素への求核付加により環化するが、求核性のより弱いフェニル 1-プロペニルケトン、ベンザルアセトンおよびカルコンはその *N*-アルキル化物が逆反応により再び *C*-アルキル化し、イミノ窒素が求核付加して **17**, **18** および **19** が生成したものである。

Scheme 8



さらに、アミジン **1** とベンゾイルアクリル酸エチル **21** の反応 (Scheme 8) で、**17-19** の生成と同じ経路と思われるが、3,4-ジヒドロピロール-2-オン誘導体 **22** を合成した。エン-1,1-ジアミン互変異性体 **1'** はベンゾイルアクリル酸エチル **21** に共役付加し、付加物はエステルのカルボニル炭素との反応で分子内環化した。

化合物の構造は元素分析およびスペクトル分析により、さらに **13a** および **22a** については X 線構造解析により決定した。

これらの反応で、エン-1,1-ジアミンが関与していることは明白で、カルボニル化合物の求核性の違いにより *N*-アルキル化あるいは *C*-アルキル化したのち環化が起こり、さらにかさ高い *t*-ブチル基が *N,N*-互変異性によるピリミジン誘導体の生成を阻害することが明らかになった。

1.5 Retro-Ene 反応を利用した 1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*,3*H*)-ジオン誘導体の新しい合成法

—*N*-*t*-ブチルアミジンと炭酸ジフェニルの反応—

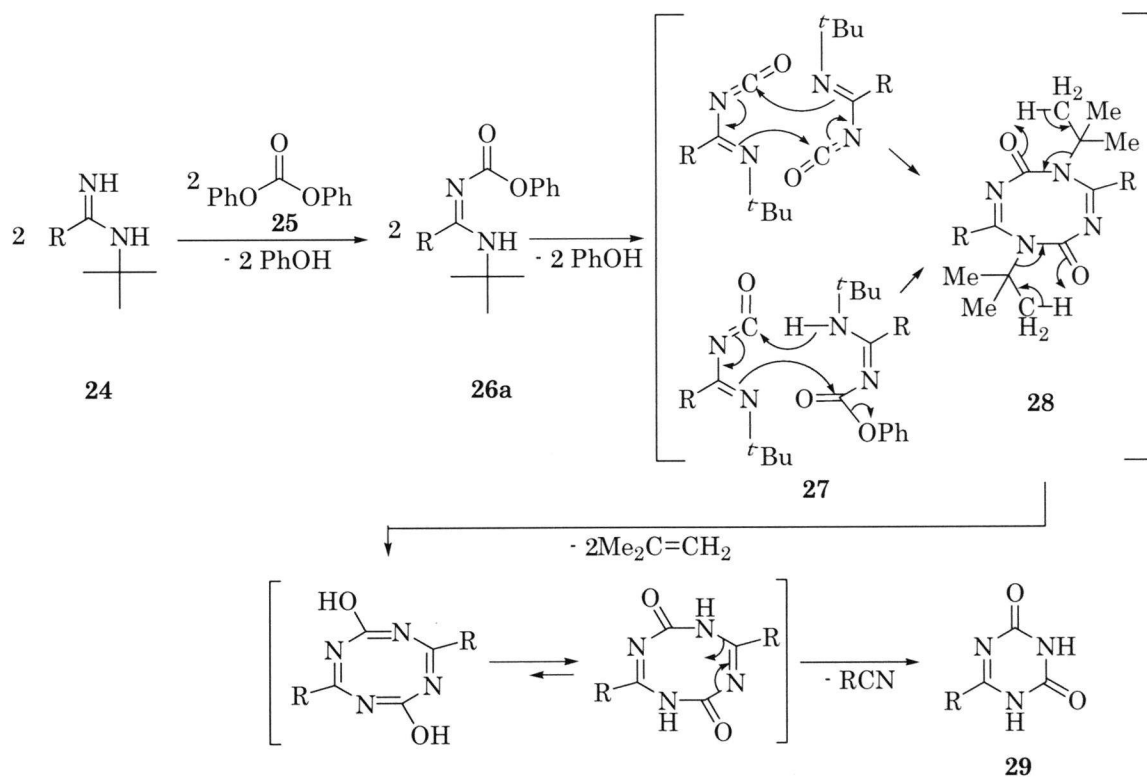
ベンズアミジン誘導体は *N,C*-互変異性は起こらないが、炭酸ジフェニルとの反応で興味深い現象が見られた。

N-*t*-ブチルベンズアミジン **24a** と炭酸ジフェニル **25** を室温で反応させ、カルバマート **26a** を得た。カルバマート **26a** を 180°C に加熱すると 1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*,3*H*)-ジオン誘導体 **29a** を収率 96 % で生成した。反応経路は次のように考えられる。カルバマート **26a** は加熱によりイソシアナート誘導体 **27** を生成する [20]。27 が二量化し、あるいは 27 とカルバマート **26a** の反応により環化する。つづいて環化生成物 **28** の立体加速された Retro-Ene 反応 [21] による 2-メチルプロペンの脱離とベンズニトリル

の脱離をとまなう環縮小反応を経て 1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*,3*H*)-ジオン誘導体 **29a** を生成した。また、脱離した 2-メチルプロペンおよびベンズニトリルはそれぞれ、83 %および 78 %で、定量的に回収され、反応経路を裏付ける結果であった。1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*,3*H*)-ジオン誘導体 **29a**、2-メチルプロペンおよびベンズニトリルの構造はスペクトル分析により確認した。

1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*,3*H*)-ジオン誘導体 **29** の合成手法としては 2-メチルプロペンやベンズニトリルが脱離するため多少難点であるが、化合物 **29** に至る経路としては非常に興味深い反応である。収率は、43%, 53% および 57 %の化合物もあるが他は 80-85 %で良い結果であった。

Scheme 9



	R		R		R
a	C ₆ H ₄	f	Me	k	C ₆ H ₅ -CH ₂
b	4-Me-C ₆ H ₄	g	Et	l	4-Me-C ₆ H ₄ -CH ₂
c	4-MeO-C ₆ H ₄	h	Pr	m	4-MeO-C ₆ H ₄ -CH ₂
d	4-Cl-C ₆ H ₄	i	<i>i</i> Pr	n	4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂
e	4-Br-C ₆ H ₄	j	C ₆ H ₁₁		

1. 6 環状イミド酸エステルと α,β -不飽和エステルの反応による新規縮合複素環、ピロロ[2,1-*b*]-1,3-オキサジンおよびピリド[2,1-*b*]-1,3-オキサジン誘導体の合成

環状イミド酸エステルである 1,3-オキサジン誘導体を用いる縮合複素環化合物の合成について述べる。2-ベンジル-5,6-ジヒドロ-4*H*-1,3-オキサジン誘導体 **30** とアセチレンジカルボン酸ジメチル **4**、エチレントリカルボン酸トリメチル **8** およびメトキシメチレンマロン酸ジメチル **6** との反応により 3,4-ジヒドロ-2*H*-ピロロ[2,1-*b*]オキサジン-7-イリデン酢酸メチル誘導体 **31**、2-(3,4,6,7-テトラヒドロ-2*H*-ピロロ[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-イル)マロン酸ジメチル誘導体 **32** および 3,4-ジヒドロ-2*H*,6*H*-ピリド[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-カルボン酸メチル誘導体 **33** を合成した。

イミノエーテル-エナミノエーテル互変異性は、ヨヒンビン骨格の合成中に見いだした現象にたいして、L. Toke ら[15]が最初に使用した用語である。B. M. Trott ら[16]と M. Pfau ら[17]は環状のエナミノエーテルが *C*-アルキル化することを報告しているが環化するまでには至っていない。

2-ベンジル-5,6-ジヒドロ-4*H*-1,3-オキサジン誘導体 **30** は環状イミド酸エステルの一つで、イミノエーテルであり、イミン-エナミン互変異性と同様にイミノエーテル-エナミノエーテル互変異性が可能である。このエナミノエーテル互変異性体が α,β -不飽和エステルとの反応で *C*-アルキル化し、さらに環化した縮合複素環化合物の合成は知られていない。

オキサジン誘導体 **30** とアセチレンジカルボン酸ジメチル **4** をメタノール中室温で反応させ、3,4-ジヒドロ-2*H*-ピロロ[2,1-*b*]オキサジン-7-イリデン酢酸メチル誘導体 **31** を 71-79%の収率で得た。

1,3-オキサジン誘導体 **30** はエナミノエーテル互変異性体としてアセチレンジカルボン酸ジメチル **4** に共役付加し、再びエナミノエーテルに異性化して環化した。

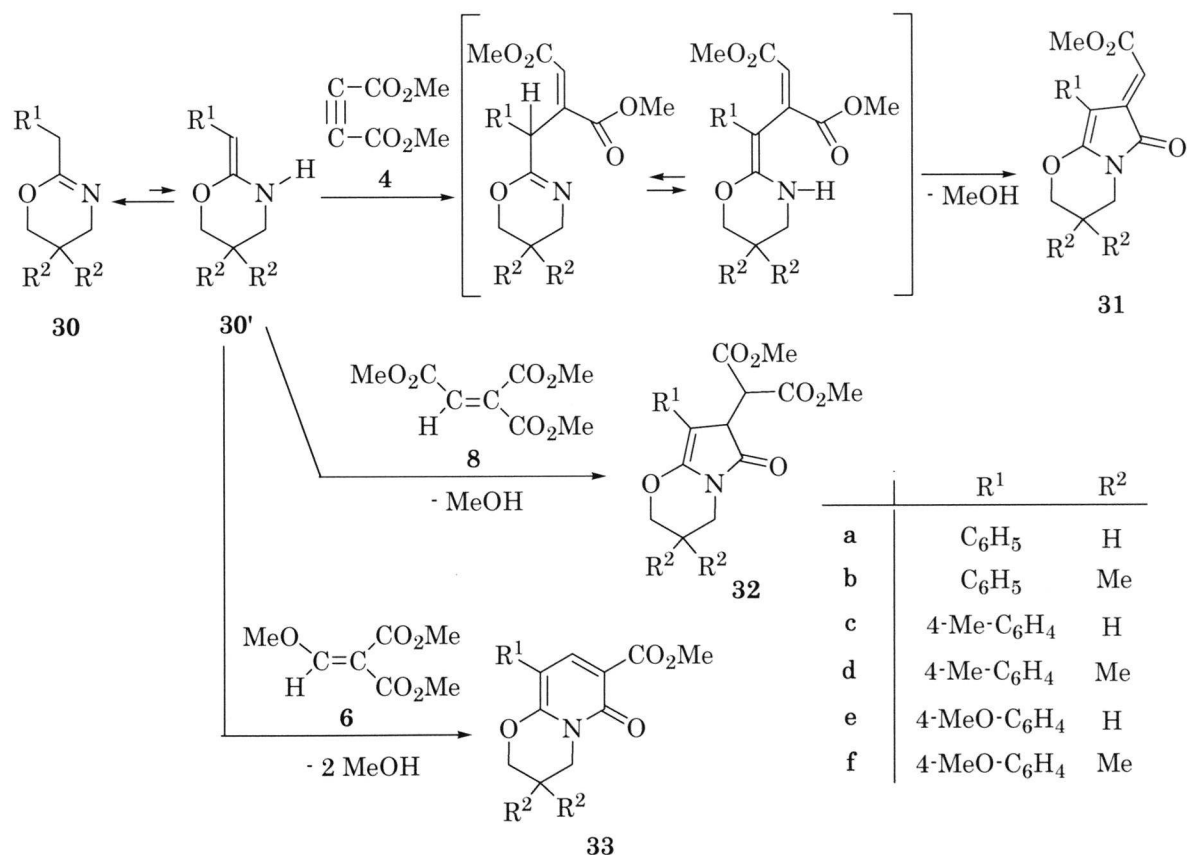
化合物 **31** の *E-Z* 配置に関しては、¹H-NMR スペクトルによる酢酸エステルのオレフィンプロトンのケミカルシフトが δ : 6.15-6.19 であり、*E* 配置であると決めた[22]。

エチレントリカルボン酸トリメチル **8** と 1,3-オキサジン誘導体 **30** を 100°C に加熱し、2-(3,4,6,7-テトラヒドロ-2*H*-ピロロ[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-イル)マロン酸ジメチル誘導体 **32** を収率 43-59%で得た。また、メト

キシメチレンマロン酸ジメチル **6** と 1,3-オキサジン誘導体 **30** のジグリム溶液を 180°C に加熱し、3,4-ジヒドロ-2*H*,6*H*-ピリド[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-カルボン酸メチル誘導体 **33** を 32-59% の収率で得た。生成物 **32** および **33** への反応経路は **31** の生成と同じである。

1,3-オキサジン誘導体 **30** は、 α,β -不飽和エステル **4**, **6** および **8** との反応において、エナミノエーテル互変異性体として *C*-アルキル化し、次いで環化する。これら 3,4-ジヒドロ-2*H*-ピロロ[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-イリデン酢酸メチル誘導体 **31**、2-(3,4,6,7-テトラヒドロ-2*H*-ピロロ[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-イル)マロン酸ジメチル誘導体 **32** および 3,4-ジヒドロ-2*H*,6*H*-ピリド[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-カルボン酸メチル誘導体 **33** はいずれも新規化合物である。

Scheme 10



1. 7 まとめ

- 環状二置換アミジン **1** とベンゾイル酢酸エチル **2** の反応により合成したピリド[1,2-*a*]ピリミジン誘導体 **3** は、医薬品中間体 **II** の合成法として Cheng, D.らの合成に比べ簡便で、有害な試薬を使用しない点で優れている。メトキシメチレンマロン酸ジメチル **6** との反応により合成したピリド[1,2-*a*]ピリミジン誘導体 **7** は、中間体 **II** の同属体であり医薬品などへの用途が期待できる。
- 橋頭位に窒素原子をもつ新規縮合複素環化合物としてピリド[1,2-*a*]ピリミジン誘導体 **3**, **7**、ピロロ[1,2-*a*]ピリミジン誘導体 **5**, **9**、ピロロ[2,1-*b*]-1,3-オキサジン誘導体 **31**, **32** およびピリド[2,1-*b*]-1,3-オキサジン誘導体 **33** を合成した。
- 本研究で用いた環状二置換アミジン **1** および *N*-*t*-ブチルアセトアミジン **10** は、エン-1,1-ジアミン互変異性体として *C*-アルキル化し、*N,N'*-互変異性体としての生成物は得られなかった。
- *N*-*t*-ブチルアセトアミジン **10** はエン-1,1-ジアミン互変異性体として反応するが、アルデヒドとケトンの求電子性の違いが生成物の違いとして現れた。メチルビニルケトン、アクロレインおよびクロトンアルデヒドとの反応では *N*-アルキル化して環化した 2,3-ジヒドロピリジン誘導体 **13-15** を生成したが、フェニル 1-プロペニルケトン、ベンザルアセトンおよびカルコンとの反応では *C*-アルキル化して環化した 3,4-ジヒドロピロール-2-オン誘導体 **17-19** を生成した。
- *N*-*t*-ブチルアセトアミジン **10** とベンゾイルアクリル酸エチル **22** の反応により 3,4-ジヒドロピロール-2-オン誘導体 **23** を良い収率で合成した。
- 1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*,3*H*)-ジオン誘導体 **29** の合成は、イソシアナート中間体を経て二量化し、生成したテトラゾシンからの Retro-ene 反応による 2-メチルプロペンの脱離とベンゾニトリルの脱離を伴う環縮小が起こる特異な反応である。
- 環状イミド酸エステル **30** は α,β -不飽和エステル **4**, **6** および **8** との反応においてエナミノエーテルとして *C*-アルキル化した。

1. 8 文 献

- [1] Takagi, H.; Ueki, S.; Iwata, H.; Segawa, T.; Tasaki, K.; Miyata, T. ILLUSTRATED PHARMACOLOGY; CHUGAI-IGAKU Co., 1991.
- [2] Huang, Z.-T.; Liu, Zhi-rong Heterocycles, 1986, 24, 2247. [3] Cheng, D.; Croft, L.; Abdi, M.; Lightfoot, A.; Gallagher, T. Org. Lett., 2007, 9, 5175.
- [4] Patai, S.; The Chemistry of Amines and Imides; John Wiley & Sons; Vol. 1, 1975 and Vol. 2, 1991.
- [5] For example, a) Delia, T. J.; Hurst, D. T. In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. Eds.; Pergamon Press, 1996; Vol. 7, p.229. b) Abarca, B.; Ballesteros, R. In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. Eds.; Pergamon Press, 1996; Vol.8, p.25.
- [6] a) Weingarten, H.; White, W. A. J. Org. Chem., 1966, 33, 2874. b) Weingarten, H.; White, W. A. L. Am. Chem. Soc., 1966, 88, 850.
- [7] Hobbs, C. H.; Weingarten, H., J. Org. Chem., 1968, 33, 2385.
- [8] Hickmott, P. W. Tetrahedron, 1984, 40, 3012.
- [9] Huang, Z.-T.; Wang, M.-X. In The Chemistry of Enamines, Rappoport, Z. Eds.; John Wiley & Sons, 1994; Part 2, p.1303.
- [10] Greuseck, U.; Heuschmann, M. Chem. Ber., 1987, 120, 2053.
- [11] Huang, Z.-T.; Lin, Z.-T., Chem. Ber., 1989, 122, 95.
- [12] Rovef, S. K. Heterocycles, 1980, 14, 461.
- [13] Ito, K.; Kizuka, Y.; Hirano, Y. J. Heterocyclic Chem., 2005, 42, 583.
- [14] Pfau, M.; Chiriacescu, M.; Revial, G. Tetrahedron Lett., 1993, 34, 327.
- [15] Toke, L.; Blasko, G.; Szabo, L.; Szantay, Cs. Tetrahedron, Lett. 1972, 24, 2459.
- [16] Trott, B. M.; Kunz, R. A. J. Org. Chem., 1974, 39, 2475.
- [17] Pfau, M.; Felk, A.; Revial, G. Tetrahedron Lett., 1994, 35, 1549.
- [18] a) Miyajima, S.; Ito, K. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1985, 58, 2659. b)

- Ito, K.; Ihara, S.; Miyajima, S. *J. Heterocyclic Chem.*, **1993**, *30*, 1529.
- [19] Zhuo, J. C.; *Molecules*, **1999**, 320.
- [20] Goerdeler, J.; Richter, R., *Synthesis*, **1978**, *10*, 760.
- [21] a) Ito, K.; Yokokura, S.; Miyajima, S. *J. Heterocyclic Chem.*, **1989**, *26*, 773. b) Ito, K.; Miyajima, S. *J. Heterocyclic Chem.*, **1997**, *34*, 501. c) Ito, K.; Miyajima, S. *J. Heterocyclic Chem.*, **1999**, *36*, 41.
- [22] Erden, I.; Ozer, G.; Hoarau, C.; Cao, W., *J. Heterocyclic Chem.*, **2006**, *43*, 395.

第 2 章 二置換アミジンのエン-1,1-ジアミン互変異性体としての反応 - I

ー橋頭位に窒素原子をもつ縮合複素環化合物の合成 - I -

2.1 緒言

Pfau, M.ら[1]は三置換環状アミジンとアクリル酸エチルとの反応による *C*-アルキル化について報告したが、付加のみで環化には至っていない。Jones, R. C. F.ら[2]は二置換アミジン 2-ベンジル 4,5-ジヒドロイミダゾールとベンゾイル酢酸エチルの反応における *C*-アルキル化とそれにつづく環化およびプロピル酸メチルとの反応における *N*-アルキル化について述べている。しかし、環状アミジン、2-アルキルピリミジン誘導体 **1** のエン-1,1-ジアミン互変異性体としての反応は知られていない。

本研究は、環状アミジンである 2-(アリルメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン誘導体 **1** とベンゾイル酢酸エチル **2** およびアセチレンジカルボン酸ジメチル **4** の反応である。環状アミジン **1** はベンゾイル酢酸エチル **2** との反応によりピリド[1,2-*a*]ピリミジン-6-オン誘導体 **3** を合成し、アセチレンジカルボン酸ジメチル **4** との反応ではピロロ[1,2-*a*]ピリミジン-7-イリデン酢酸メチル **5** が得られた。これらの反応で、橋頭窒素原子の新規縮合複素環化合物の合成が可能となった。特に、ベンゾイル酢酸エチル **2** との反応で得たピリド[1,2-*a*]ピリミジン-6-オン誘導体 **3** は、第 1 章で述べた医薬品中間体 II のひとつと同一化合物である。化合物 **3** の本合成法は、Cheng, D.ら[3]あるいは Huang, Z.-T.ら[4]の合成法よりも優れている。

2.2 結果と考察

2-アリルメチル-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン誘導体 **1** とベンゾイル酢酸エチル **2** をジグリム中で 160°C に加熱した。結晶として縮合複素環化合物ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-6-オン誘導体 **3** が収率 51-78 % で得られた (Table 1)。化合物 **3** の構造は質量分析、元素分析および ¹H-NMR、¹³C-NMR 分析により確認した。化合物 **3a** の Hetcor および HMBC 分析により、アミドのカルボニル炭素はケミカルシフトが δ 161.3 であることを確認した。化合物 **3b-3f** の ¹H-NMR シグナルの帰属はその構造と一致し、¹³C-NMR

分析におけるケミカルシフト δ 161.7, 161.4, 161.5, 161.4 および 161.6 は、それぞれ **3b-3f** のアミドのカルボニル炭素のシグナルである。一例として化合物 **3a** の ^1H および ^{13}C -NMR スペクトルを示す (Figure 1, Figure 2)。

Scheme 1

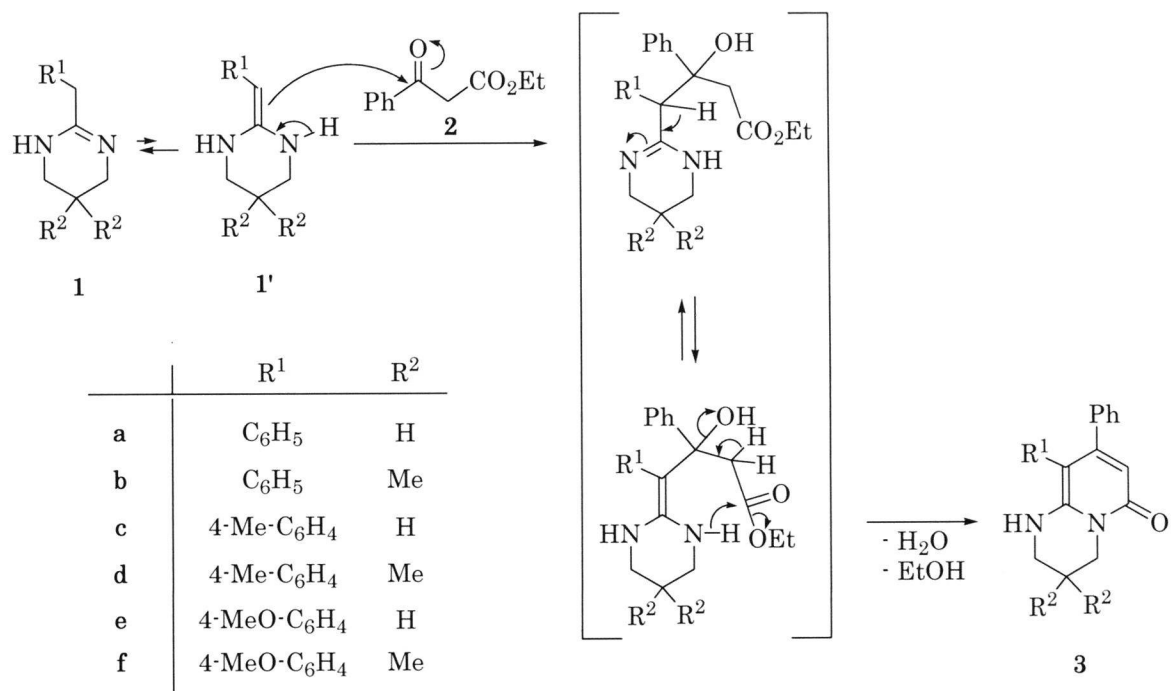


Table 1 1,2,3,4-Tetrahydropyrido[1,2-*a*]pyrimidin-6-ones 3

Compd.	R ¹	R ²	Reaction	Yield (%)
			Temp(°C)/Time(h)	
3a	C ₆ H ₅	H	160 / 5	63
3b	C ₆ H ₅	Me	160 / 5	78
3c	4-Me-C ₆ H ₅	H	160 / 4	53
3d	4-Me-C ₆ H ₅	Me	160 / 4	72
3e	4-MeO-C ₆ H ₅	H	160 / 5	51
3f	4-MeO-C ₆ H ₅	Me	160 / 5	69

Scheme 1 に示すように、テトラヒドロピリミジン誘導体 **1** は、その *N,C*-互変異性体 **1'** としてベンゾイル酢酸エチル **2** のカルボニル炭素を求核攻撃 (*C*-アルキル化) した。この付加物は再びエン-1,1-ジアミン互変異性体としてその窒素原子がカルボニル炭素を攻撃し、脱水とエタノールの脱離をともなう分子内環化により **3** を生成したものである。*N*-アルキル化したのち環化した化合物および *N,N'*-互変異性体として反応した化合物 (ピリミジン誘導体) は見出せなかった。エン-1,1-ジアミン互変異性体の β 炭素はアミジンの窒素原子よりも求核性が高い [5] ため *N*-アルキル化物が生成しないと考えられる。

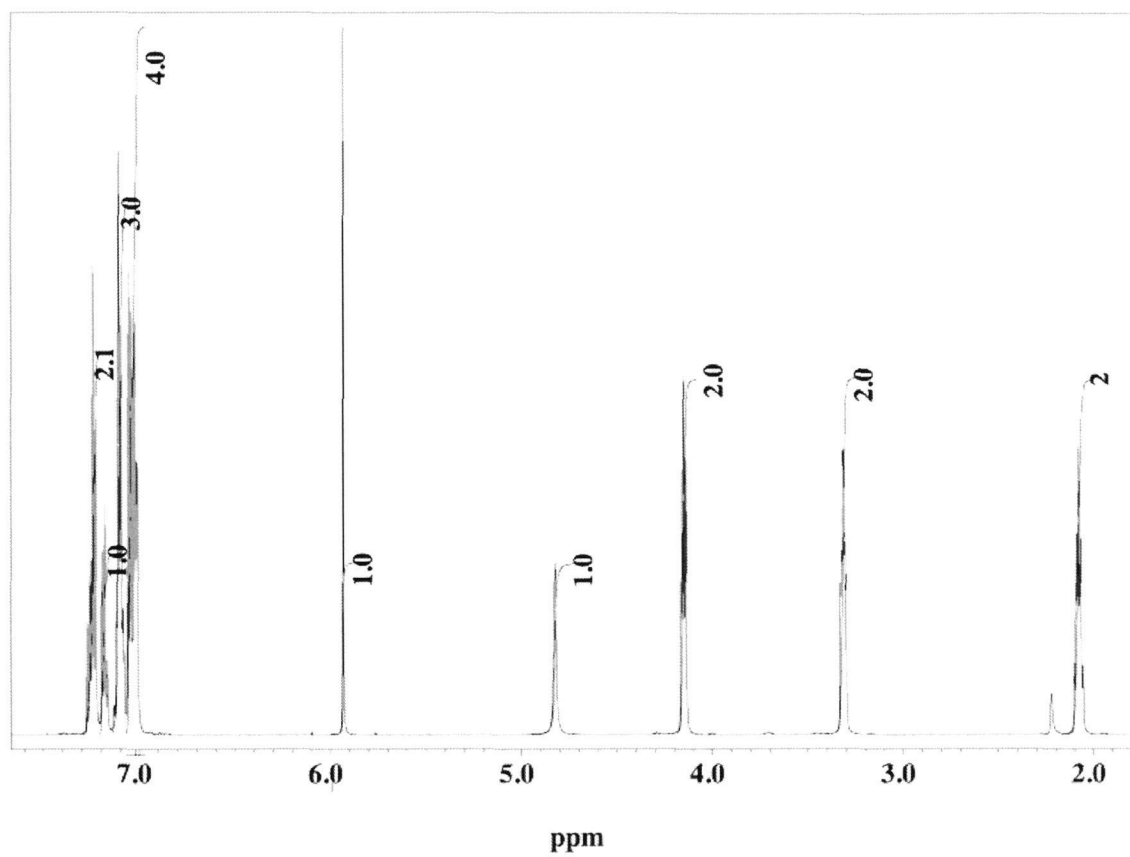


Figure 1 ^1H -NMR spectrum of 3a

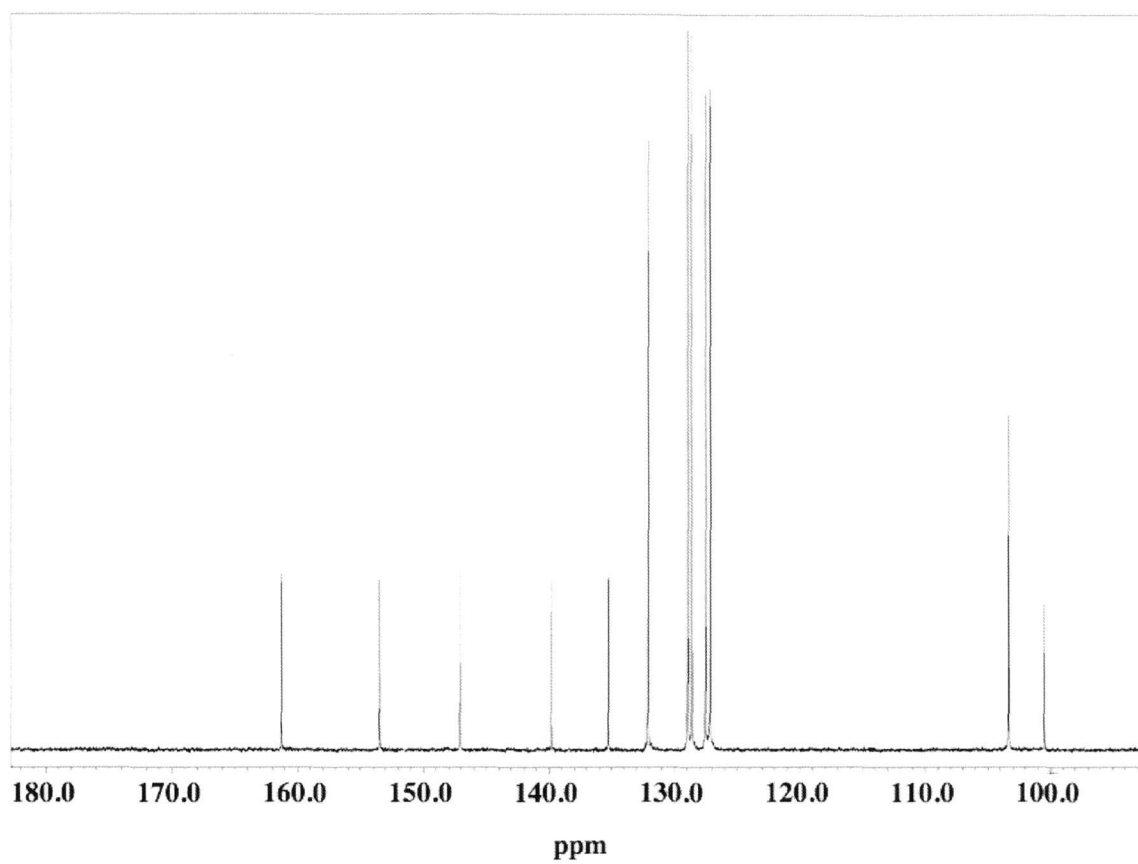
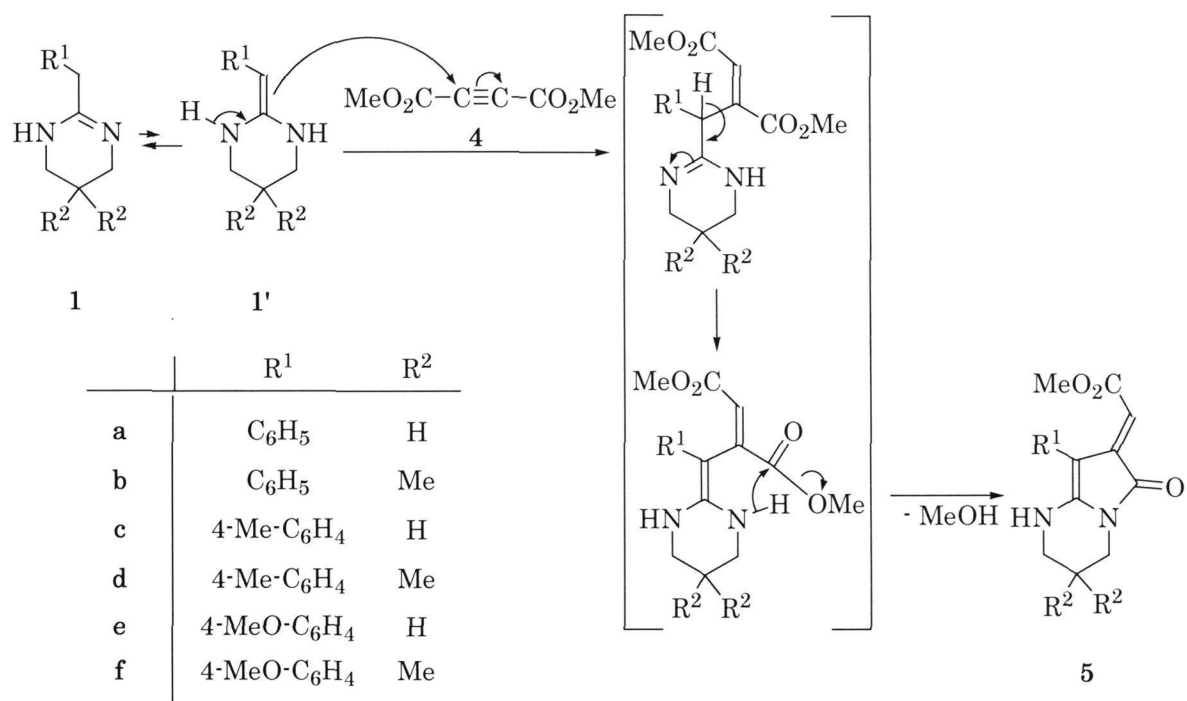


Figure 2 ^{13}C -NMR spectrum of 3a

2-(アリルメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン誘導体 **1** のメタノール溶液に、アセチレンジカルボン酸ジメチル **4** のメタノール溶液を滴下し、室温で反応させ、1,2,3,4-テトラヒドロピロロ[1,2-*a*]ピリミジン-7-イリデン酢酸メチル **5** が収率 37-60 %で得られた (Scheme 2, Table 2)。化合物 **5** の構造は元素分析およびスペクトルデータに基づいて確認した。一例として化合物 **5c** の ^1H および ^{13}C -NMR スペクトルを示す (Figure 3, Figure 4)。化合物 **5a** のアクリル酸メチルのエステル基は、Hetcor、HMBC および 2D-HOESY 分析の結果から *E*-配置であると決定した。**5b-5f** は、それらのスペクトルが **5a** と類似しており、エステル基は *E* 配置と決定した。

アセチレンジカルボン酸ジメチル **4** との反応では、**3** の生成と同じくアミジン **1** がエン-1,1-ジアミン **1'** として *C*-アルキル化し、つづいてこの *C*-アルキル化物はエン-1,1-ジアミンとして反応し、メタノールの脱離をともなう分子内環化により (ピロロ[1,2-*a*]ピリミジン-7-)イリデン酢酸メチル **5** を生成した。

Scheme 2

Table 2 Methyl 1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrimidin-7-ylidene)acetates 5

Compd.	R ¹	R ²	Reaction	
			Temp(°C)/Time(h)	Yield (%)
5a	C ₆ H ₅	H	rt / 0.5	43
5b	C ₆ H ₅	Me	rt / 0.5	55
5c	4-Me-C ₆ H ₅	H	rt / 0.5	44
5d	4-Me-C ₆ H ₅	Me	rt / 0.5	60
5e	4-MeO-C ₆ H ₅	H	rt / 1	37
5f	4-MeO-C ₆ H ₅	Me	rt / 1	41

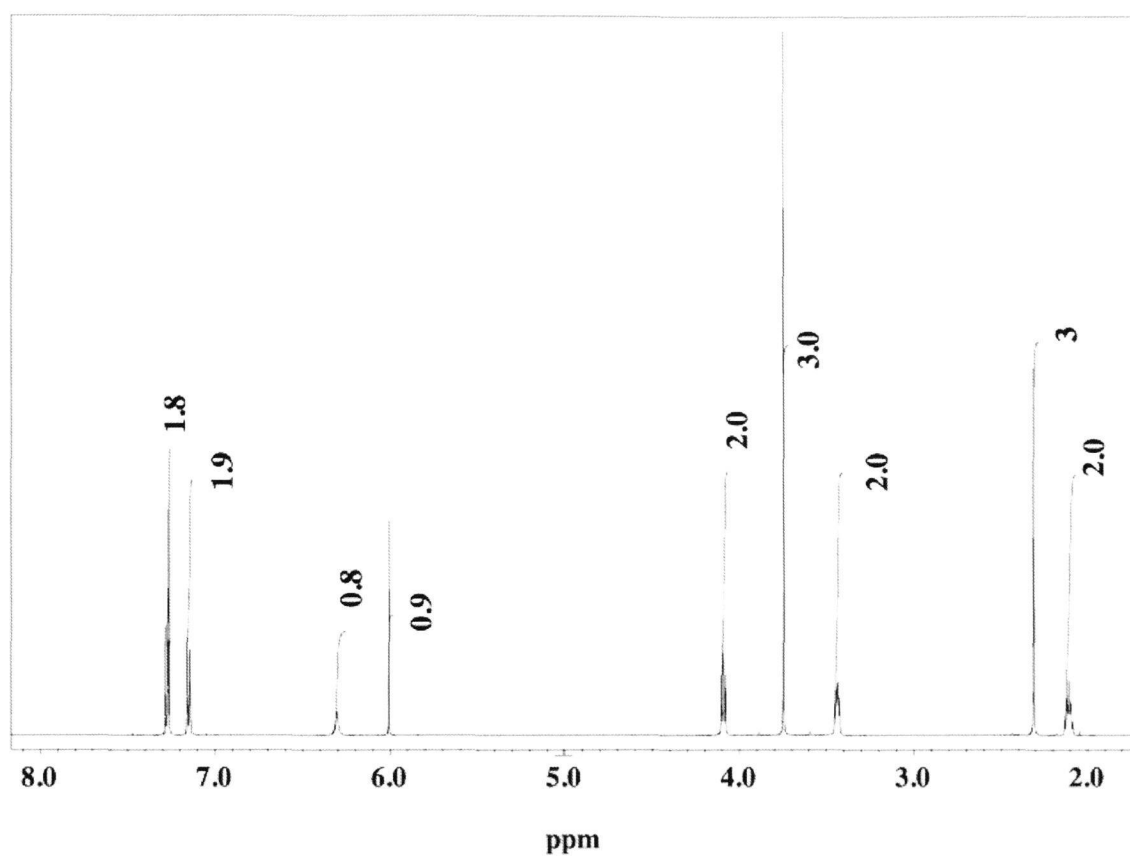


Figure 3 ^1H -NMR spectrum of 5c

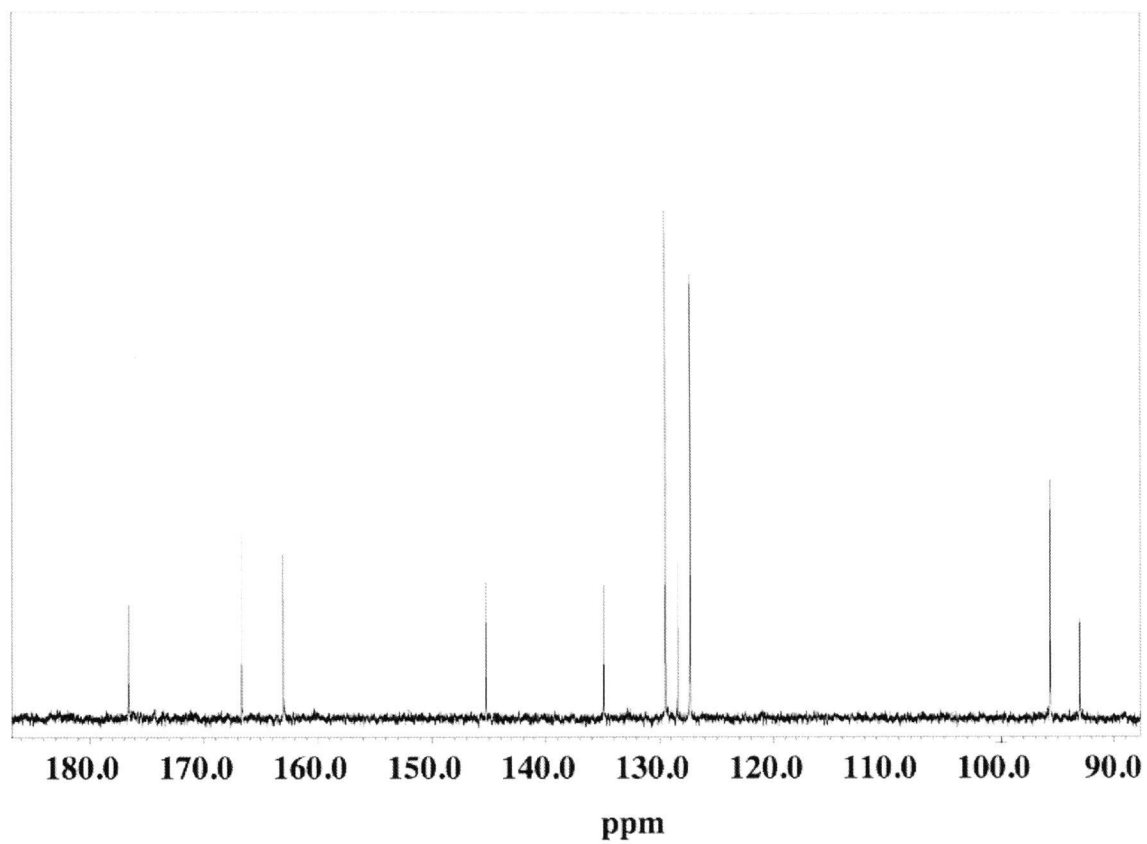


Figure 4 ^{13}C -NMR spectrum of 5c

2.3 実 験

融点、沸点は補正していない。IR スペクトルは堀場 FT-720 型赤外分光器を用い、KBr 錠剤法により測定した。 ^1H -NMR および ^{13}C -NMR スペクトルは JEOL JNM-ECX500M (500 MHz) NMR 分析装置を使用し、 CDCl_3 (0.03 % TMS) を溶媒とし測定した。化合物 **1** のマススペクトルは島津 GCMS-QP5050A 分析装置を用い、イオン化電圧 70 eV、直接導入法により測定した。化合物 **3** および **5** の質量分析は、加速電圧 20 kV、フライトモードはリフレクトモードとし、窒素レーザー ($\lambda=337\text{ nm}$) を備えたブルカー製、AutoFlexII TOF/TOF で測定した。分析試料は、10 mg/ml-matrix 溶液 : 2 mg/ml-試料溶液 : 2 mg/ml-TFANa 溶液を 20 : 1 : 8 の割合に混合して調製した[5]。元素分析は Perkin Elmer 2400 II CHN 分析計を用いて測定した。

原料化合物

2-ベンジル-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン誘導体 **1** は、文献[6]により調製した 2-アリルアセトイミド酸エチルと 1,3-プロパンジアミンあるいは 2,2-ジメチル-1,3-プロパンジアミンを Brimblecombe ら[7]の方法に従い、ジグリム中で穏やかに還流させて合成した。

2-ベンジル-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン(**1a**).

1a は白色粉末として収率 70 %で得られた。mp 110-113°C (lit.[7], mp 112-114°C); ^1H -NMR δ 1.74 (2H, quin, $J = 5.7\text{ Hz}$, CH_2), 3.30 (4H, br s, $2\times\text{CH}_2$), 3.46 (2H, s, CH_2), 4.11 (1H, br s, NH), 7.23-7.28 (3H, m, Ar-H), 7.32 (2H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$, Ar-H); MS: (CI) m/z 175 (MH^+).

2-ベンジル 5,5-ジメチル-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン(**1b**).

1b は白色針状結晶として収率 80 %で得られた。mp 94-95°C (lit.[8], mp 95-96°C); ^1H -NMR, δ 0.91 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 2.93 (4H, br s, $2\times\text{CH}_2$), 3.47

(2H, s, CH₂), 3.61 (1H, br s, NH), 7.24-7.29 (3H, m, Ar-H), 7.32 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$, Ar-H); MS: (CI) m/z 203 (MH⁺).

2-(4-メチルベンジル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン(1c).

1c は白色粉末として収率 65 %で得られた。mp 114-116°C; ¹H-NMR, δ 1.73 (2H, quin, $J = 5.7\text{ Hz}$, CH₂), 2.33 (3H, s, Ph-CH₃), 3.29 (4H, br s, 2×CH₂), 3.42 (2H, s, CH₂), 7.13 および 7.16 (それぞれ 2H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$, Ar-H), NH 観測されない; MS: (CI) m/z 189 (MH⁺).

5,5-ジメチル 2-(4-メチルベンジル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン(1d).

1d は白色針状結晶として収率 66 %で得られた。mp 131-133°C; ¹H-NMR, δ 0.91 (6H, s, 2×CH₃), 2.33 (3H, s, Ph-CH₃), 2.94 (4H, br s, 2×CH₂), 3.44 (2H, s, CH₂), 4.36 (1H, br s, NH), 7.13 および 7.17 (それぞれ 2H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$, Ar-H); MS: (CI) m/z 217 (MH⁺).

2-(4-メトキシベンジル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン(1e).

1e は白色粉末として収率 54 %で得られた。mp 118-121°C, ¹H-NMR, δ 1.73 (2H, quin, $J = 5.7\text{ Hz}$, CH₂), 3.29 (4H, br s, 2×CH₂), 3.41 (2H, s, CH₂), 3.80 (3H, s, OCH₃), 6.86 および 7.19 (それぞれ 2H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$, Ar-H), NH 観測されない; MS: (CI) m/z 205 (MH⁺).

2-(4-メトキシベンジル)-5,5-ジメチル-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン(1f).

1f は白色板状結晶として 66 %で得られた。mp 126-127°C; ¹H-NMR, δ 0.91 (6H, s, 2×CH₃), 2.92 (4H, br s, 2×CH₂), 3.42 (2H, s, CH₂), 3.80 (3H, s, OCH₃), 4.18 (1H, br s, NH) 6.86 および 7.19 (それぞれ 2H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$, Ar-H); MS: (CI) m/z 233 (MH⁺).

ベンゾイル酢酸エチル **2** およびアセチレンジカルボン酸ジメチル **4** は東京化成工業株式会社の製品を購入し、使用した。

1,2,3,4-テトラヒドロピリド[1,2-*a*]ピリミジン-2-オン誘導体 **3** の合成

還流冷却器を装着したフラスコに 2-ベンジル-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン誘導体 **1** (30 mmol) のジグリム (15 ml) 溶液をいれ 160°C のオイルバス中でかき混ぜている中へ、ベンゾイル酢酸エチル **2** (60mmol) のジグリム (15 ml) を冷却器上の滴下ロートから 1 時間かけて加えた。さらに、4 あるいは 5 時間還流した (Table 1)。溶媒と低沸点成分を減圧蒸留して除き、残留固形物をろ過、酢酸エチルで洗浄した。さらに、酢酸エチルで再結晶して 1,2,3,4-テトラヒドロピリド[1,2-*a*]ピリミジン-2-オン誘導体 **3** を得た。

8,9-ジフェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[1,2-*a*]ピリミジン-6-オン (**3a**) .

3a は淡黄色粉末として得られた。mp 210-211°C; IR : 3411, 1651 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 2.08 (2H, quin *J* = 6.0 Hz, CH₂), 3.31 (2H, td, *J* = 6.0, 2.5 Hz, NHCH₂), 4.15 (2H, t, *J* = 6.0 Hz, NCH₂), 4.83 (1H, br s, NH), 5.93 (1H, s, CH), 7.01 および 7.05 (それぞれ 2H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar-H), 7.08-7.12 (3H, m, Ar-H), 7.18 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, Ar-H), 7.23-7.27 (2H, m, ArH); ¹³C-NMR: δ 20.4, 39.4, 39.9, 100.5, 103.3, 127.1, 127.5, 128.6, 128.9, 132.1, 135.3, 139.8, 147.1, 153.5, 161.3. MALDI-TOF-MS: [M⁺] 302.11
元素分析

実測値 : C, 79.52; H, 6.12; N, 9.31.

C₂₀H₁₈N₂O としての計算値 : C, 79.44; H, 6.00; N, 9.26.

3,3-ジメチル-8,9-ジフェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[1,2-*a*]ピリミジン-6-オン (**3b**) .

3b は淡黄色粉末として得られた。mp 221-223°C; IR: 3307, 1649 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.13 (6H, s, 2×CH₃), 2.97 (2H, d, *J* = 2.6 Hz, NHCH₂), 3.86 (2H, s, NCH₂), 4.81 (1H, br s, NH), 5.95 (1H, s, CH), 7.02-7.06 (4H, m,

Ar-H), 7.09-7.13 (3H, m, Ar-H), 7.21 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, Ar-H), 7.26 (2H, t, $J = 7.5$ Hz); ^{13}C -NMR: δ 24.4, 27.4, 51.0, 51.1, 100.2, 103.6, 127.3, 127.6, 128.8, 129.1, 132.2, 135.5, 139.8, 146.2, 153.6, 161.7; MALDI-TOF-MS: $[\text{M}^+]$, 330.14.

元素分析

実測値 : C, 79.98; H, 6.80; N, 8.52.

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ としての計算値 : C, 79.97; H, 6.71; N, 8.48.

8-フェニル-9-(4-メチルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[1,2-*a*]ピリミジン-6-オン(3c).

3c は淡黄色粉末として得られた。mp 218-220°C; IR: 3278, 1653 cm^{-1} ; ^1H -NMR: δ 2.08 (2H, quin, $J = 6.0$ Hz, CH_2), 2.28 (3H, s, Ar- CH_3), 3.31 (2H, td, $J = 6.0, 2.5$ Hz, NHCH_2), 4.15 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, NCH_2), 4.81 (1H, br s, NH), 5.93 (1H, s, CH), 6.93 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), 7.02-7.06 (4H, m, Ar-H), 7.11-7.13 (3H, m, Ar-H). ^{13}C -NMR: δ 20.5, 21.2, 39.5, 40.0, 100.5, 103.4, 127.2, 127.6, 128.7, 129.8, 131.9, 132.1, 136.9, 140.0, 147.3, 153.6, 161.4; MALDI-TOF-MS: $[\text{M}^+]$, 316.11.

元素分析

実測値 : C, 79.44; H, 6.54; N, 8.86.

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ としての計算値 : C, 79.72; H, 6.37; N, 8.85.

3,3-ジメチル-8-フェニル-9-(4-メチルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[1,2-*a*]ピリミジン-6-オン(3d).

3d は黄色粉末として得られた。mp 223-225°C; IR: 3248, 1655 cm^{-1} ; ^1H -NMR: δ 1.12 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 2.29 (3H, s, Ar- CH_3), 2.96 (2H, d, $J = 2.6$ Hz, NHCH_2), 3.84 (2H, s, NCH_2), 4.84 (1H, br s, NH), 5.93 (1H, s, CH), 6.93 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), 7.03-7.06 (4H, m, Ar-H), 7.09-7.12 (3H, m, Ar-H); ^{13}C -NMR: δ 21.2, 24.3, 27.3, 51.0, 100.1, 103.3, 127.2, 127.6, 128.7, 129.8, 131.9, 132.2, 136.9, 139.9, 146.3, 153.5, 161.5; MALDI-TOF-MS: $[\text{M}^+]$, 344.15.

元素分析

実測値 : C, 80.31; H, 7.20; N, 8.19.

C₂₃H₂₄N₂O としての計算値 : C, 80.20; H, 7.02; N, 8.13.

9-(4-メトキシフェニル)-8-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[1,2-*a*]ピリミジン-6-オン(3e).

3e は淡黄色粉末として得られた。mp 214-216°C; IR: 3264, 1649 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 2.08 (2H, quin, *J* = 6.0 Hz, CH₂), 3.32 (2H, td, *J* = 6.0, 2.5 Hz, NHCH₂), 3.76 (3H, s, OCH₃), 4.16 (2H, t, *J* = 6.0 Hz, NCH₂), 4.77 (1H, br s, NH), 5.93 (1H, s, CH), 6.78 および 6.96 (それぞれ 2H, d, *J* = 8.6 Hz, Ar-H), 7.02-7.04 (2H, m, Ar-H), 7.11-7.13 (3H, m, Ar-H); ¹³C-NMR: δ 20.6, 39.5, 40.0, 55.2, 100.2, 103.4, 114.5, 127.2, 127.7, 128.7, 133.3, 140.0, 147.4, 153.8, 158.7, 161.4; MALDI-TOF-MS: [M]⁺, 332.12.

元素分析

実測値 : C, 75.80; H, 6.21; N, 8.46.

C₂₁H₂₀N₂O₂ としての計算値 : C, 75.88; H, 6.06; N, 8.43.

9-(4-メトキシフェニル)-3,3-ジメチル-8-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[1,2-*a*]ピリミジン-6-オン(3f).

3f は黄色粉末として得られた。Mp 217-218°C; IR: 3234, 1653 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 2.08 (2H, quin, *J* = 6.0 Hz, CH₂), 3.31 (2H, td, *J* = 6.0, 2.5 Hz, NHCH₂), 4.15 (2H, t, *J* = 6.0 Hz, NCH₂), 4.83 (1H, br s, NH), 5.93 (1H, s, CH), 7.01 および 7.05 (それぞれ 2H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar-H), 7.08-7.12 (3H, m, Ar-H), 7.18 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, Ar-H), 7.23-7.27 (2H, m, Ar-H); ¹³C-NMR: δ 24.3, 27.4, 50.99, 51.02, 55.2, 99.8, 103.1, 128.7, 133.2, 139.9, 146.5, 153.7, 158.6, 161.6; MALDI-TOF-MS: (M⁺), 360.14.

元素分析

実測値 : C, 76.74; H, 6.89; N, 7.82.

C₂₃H₂₄N₂O₂ としての計算値 : C, 76.64; H, 6.71; N, 7.77.

(*E*)-1,2,3,4-テトラヒドロピロロ[1,2-*a*]ピリミジン-7-イリデン酢酸メチル
5 の合成

2-ベンジル-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン誘導体 1(30 mmol)をメタノール(15 ml)に溶解して室温でかき混ぜながら、アセチレンジカルボン酸ジメチル 4(45 mmol)のメタノール(14 ml)溶液を 30 分間で滴下した。室温で 1 時間かき混ぜたのち、生成した固形物をろ過し、酢酸エチルで洗浄した。得られた 5 は ^1H -NMR 分析により十分な純度であることを確認した。分析用の試料は酢酸エチルで再結晶した。

(*E*)-6-オキソ-8-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピロロ[1,2-*a*]ピリミジン-7-イリデン酢酸メチル(5a).

5a は橙色粉末として得られた。mp 193-195°C; IR: 3350, 1710, 1670 cm^{-1} ; ^1H -NMR: δ 2.07 (2H, quin. $J = 6.0$ Hz, CH_2), 3.41 (2H, td, $J = 6.0$, 2.9 Hz, NHCH_2), 3.75 (3H, s, OCH_3), 4.06 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, NCH_2), 5.97 (1H, s, CH), 6.57 (1H, br s, NH), 7.12 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, Ar-H), 7.31 (2H, t, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), 7.36 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, Ar-H); ^{13}C -NMR: δ 21.5, 39.2, 43.1, 51.6, 92.9, 95.8, 125.3, 127.2, 128.8, 131.5, 145.0, 162.9, 166.5, 176.6; MALDI-TOF-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$, 285.06.

元素分析

実測値: C, 67.80; H, 5.71; N, 9.96.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ としての計算値: C, 67.59; H, 5.67; N, 9.85.

(*E*)-3,3-ジメチル-6-オキソ-8-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピロロ[1,2-*a*]ピリミジン-7-イリデン酢酸メチル(5b).

5b 橙色粉末として得られた。mp 233-235°C; IR: 3330, 1705, 1668 cm^{-1} ; ^1H -NMR: δ 1.14 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 3.15 (2H, d, $J = 3.2$ Hz, NHCH_2), 3.76 (3H, s, OCH_3), 3.82 (2H, s, NCH_2), 6.05 (1H, s, CH), 6.21 (1H, br s, NH), 7.16 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, ArH), 7.36 および 7.43 (それぞれ 2H, d, $J = 8.3$ Hz, Ar-H); ^{13}C -NMR: δ 24.4, 29.6, 50.8, 51.8, 54.6, 92.4, 96.0, 125.4, 127.2, 129.1, 131.7, 145.4, 162.2, 166.6, 177.0; MALDI-TOF-MS:

$[M+H]^+$, 313.09.

元素分析

実測値 : C, 69.39; H, 6.58; N, 8.92.

$C_{18}H_{20}N_2O_3$ としての計算値 : C, 69.21; H, 6.45; N, 8.97.

(*E*)-6-オキソ-8-(4-メチルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピロロ[1,2-*a*]ピリミジン-7-イリデン 酢酸メチル(**5c**).

5c は橙色粉末として得られた。mp 202-203°C; IR: 3359, 1709, 1662 cm^{-1} ; 1H -NMR: δ 2.11 (2H, quin. $J = 6.0$ Hz, CH_2), 2.31 (3H, s, $ArCH_3$), 3.44 (2H, td, $J = 6.0, 2.9$ Hz, $NHCH_2$), 3.75 (3H, s, OCH_3), 4.09 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, NCH_2), 6.01 (1H, s, CH), 6.30 (1H, br s, NH), 7.15 および 7.28 (それぞれ 2H, d, $J = 8.2$ Hz, Ar-H); ^{13}C -NMR: δ 21.2, 21.6, 39.2, 43.1, 51.7, 93.1, 95.6, 127.4, 128.5, 129.5, 134.9, 145.3, 163.0, 166.8, 176.6; MALDI-TOF-MS: $[M+H]^+$, 299.07.

元素分析

実測値 : C, 68.63; H, 6.09; N, 9.39.

$C_{17}H_{18}N_2O_3$ としての計算値 : C, 68.44; H, 6.08; N, 9.39.

(*E*)-3,3-ジメチル-6-オキソ-8-(4-メチルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピロロ[1,2-*a*]ピリミジン-7-イリデン 酢酸メチル(**5d**).

5d は橙色粉末として得られた。mp 241-242°C; IR: 3327, 1713, 1664 cm^{-1} ; 1H -NMR: δ 1.13 (6H, s, $2 \times CH_3$), 2.32 (3H, s, $Ar-CH_3$), 3.13 (2H, d, $J = 2.6$ Hz, $NHCH_2$), 3.75 (3H, s, OCH_3), 3.80 (2H, s, NCH_2), 6.03 (1H, s, CH), 6.18 (1H, br s, NH), 7.18 および 7.31 (それぞれ 2H, d, $J = 8.2$ Hz, Ar-H); ^{13}C -NMR: δ 21.3, 24.4, 29.6, 50.9, 51.8, 54.6, 92.6, 95.9, 127.2, 128.6, 129.7, 135.1, 145.5, 162.2, 166.7, 177.1; MALDI-TOF-MS: $(M+H)^+$, 327.17.

元素分析

実測値 : C, 70.02; H, 6.82; N, 8.51.

$C_{19}H_{22}N_2O_3$ としての計算値 : C, 69.92; H, 6.79; N, 8.58.

(*E*)-8-(4-メトキシフェニル 1)-6-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピロロ [1,2-*a*]ピリミジン-7-イリデン酢酸メチル(**5e**).

5e は橙色粉末として得られた。mp 172-174°C; IR: 1701, 1664 cm^{-1} ; ^1H -NMR: δ 2.12 (2H, quin. $J = 6.0$ Hz, CH_2), 3.45 (2H, td, $J = 6.0, 2.9$ Hz, NHCH_2), 3.75 および 3.78 (それぞれ 3H, s, OCH_3), 4.10 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, NCH_2), 6.01 (1H, s, CH), 6.23 (1H, br s, NH), 6.90 および 7.30 (それぞれ 2H, d, $J = 8.9$ Hz, Ar-H); ^{13}C -NMR: δ 21.7, 39.3, 43.1, 51.7, 55.4, 92.8, 95.8, 114.5, 123.8, 128.9, 145.3, 157.5, 163.1, 166.7, 176.7; MALDI-TOF-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$, 315.06.

元素分析

実測値 : C, 64.91; H, 5.86; N, 8.87.

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ としての計算値 : C, 64.96; H, 5.77; N, 8.91.

(*E*)-8-(4-メトキシフェニル 1)-3,3-ジメチル-6-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピロロ [1,2-*a*]ピリミジン-7-イリデン酢酸メチル(**5f**).

5f は橙色粉末として得られた。mp 214-215°C; IR: 1701, 1664 cm^{-1} ; ^1H -NMR: δ 1.09 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 3.07 (2H, s, CH_2), 3.74 (3H, s, OCH_3), 3.76 (2H, s, NCH_2), 3.77 (3H, s, OCH_3), 5.94 (1H, s, CH), 6.55 (1H, br s, NH), 6.87 and 7.29 (それぞれ 2H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H); ^{13}C -NMR: δ 24.3, 29.5, 50.7, 51.7, 54.4, 55.3, 92.6, 95.5, 114.4, 123.8, 128.9, 145.7, 157.5, 162.3, 166.6, 176.7; MALDI-TOF-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$, 342.09.

元素分析

実測値 : C, 66.73; H, 6.45; N, 8.26.

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ としての計算値 : C, 66.65; H, 6.48; N, 8.18.

2. 4 ま と め

2-ベンジル-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン誘導体 **1** はベンゾイル酢酸エチル **2** およびアセチレンジカルボン酸ジメチル **4** との反応において、*N,C*-互変異性体エン-1,1-ジアミン **1'**として *C*-アルキル化した。この *C*-アルキル化物は、再びエン-1,1-ジアミンに異性化し脱アルコールをともなう環化が起こり、橋頭位に窒素原子をもつ縮合複素環化合物ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-6-オン誘導体 **3** およびピロロ[1,2-*a*]ピリミジン-7-イリデン酢酸メチル **5** を生成した。

エン-1,1-ジアミン互変異性体を利用したピリド[1,2-*a*]ピリミジン-6-オン誘導体 **3** の合成は、Cheng, D.ら[3]あるいは Huang, Z.-T.ら[4]の合成法に代わる簡便な新規合成法である。

化合物 **3** および **5** はいずれも新規化合物である。

N,N'-互変異性体として反応した化合物は見出せなかった。

2. 5 文 献

- [1] Pfau M.; Chiriacescu M.; Revial G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 327.
- [2] Jones R. C. F.; Dimopoulos P.; Coles S. Clight M. E. and Hursthouse, M. B. J. *Chem.Soc. Perkin Trans.1*, **2000**, 2331.
- [3] Cheng, D.; Croft, L.; Abdi, M. Lightfoot, A.; Gallagher, T. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 5175.
- [4] Huang, Z.-T.; Liu, Zhi-rong *Heterocycles*, **1986**, *24*, 2247.
- [5] MALDI-TOF-MS 分析での matrix として *trans*-2-(2-メチル-3-フェニル-2-プロピリデン)マロノニトリル(MPPA)は、Knoevenagel 反応に従ってアルゴン雰囲気下、イオン交換水中で *trans*- α -メチルシンナムアルデヒドとマロノニトリルを 65°C, 1 時間反応させて調製した。¹H-NMR: δ 2.41 (2H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.14 (1H, br s), 7.46 (1H, d, $J = 0.9$ Hz), 7.39-7.49 (5H, m) ¹³C-NMR δ : 14.9, 81.0, 112.8, 114.4, 128.8, 130.1, 130.3, 133.4, 134.5, 149.6, 164.4; *Anal. Calcd. For* C₁₇H₁₈N₂O₃: C 80.39; H, 5.19; N, 14.42. *Found*: C, 80.67; H, 5.21; N, 14.56.
- [6] McElvain, S. M.; Stevens, C. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1917.
- [7] Brimblecombe, R. W.; Hunt, R. R.; Rickard, R. L.; Taylor Joan V. *Br. J. Pharmacology*, **1969**, *37*, 425.
- [8] Skinner, G. S.; Wunz, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3814.

第 3 章 二置換アミジンのエン-1,1-ジアミン互変異性体としての反応 - II

—橋頭位に窒素原子をもつ縮合複素環化合物の合成 - II—

3.1 緒言

環状アミジン、2-(アリルメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン **1** のエン-1,1-ジアミン互変異性体は、6員環のイス形配座となり炭素-炭素二重結合の *p* 軌道と二個の窒素原子上の非結合電子対との共鳴によって、エン-1,1-ジアミンの β 炭素の電子密度が高く、優先して *C*-アルキル化が起こる[1]。

本研究は、第 2 章に続き *N,N'*-二置換環状アミジンとしての 2-(アリルメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン誘導体 **1** と α,β -不飽和エステルとしてメトキシメチレンマロン酸ジメチル **6** およびエチレントリカルボン酸トリメチル **8** それぞれとの反応による橋頭位に窒素原子をもつ縮合複素環化合物の合成である。2-ベンジル-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン誘導体 **1** は *N,C*-互変異性体 **1'** として α,β -不飽和エステルに Michael 付加し、脱メタノール環化して、ピリド[1,2-*a*]ピリミジン骨格およびピロロ[1,2-*a*]ピリミジン骨格の新規複素環化合物を生成した。

ジヒドロイミダゾール誘導体と β -ケトエステルの反応は知られている[2]がピリミジン誘導体のエン-1,1-ジアミン互変異性体を利用した橋頭位に窒素原子をもつ縮合複素環化合物の合成は知られていない。

3.2 結果と考察

2-(アリルメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン **1** をジグリムに溶かし、かき混ぜながら 100°C のオイルバス中で加熱し、メトキシメチレンマロン酸ジメチル **6** のジグリムの溶液を 30 分間で滴下した。滴下したのち、Table 3 に示したような条件で加熱した。反応液を室温に戻し、生成した固形物をろ過してベンゼン-ヘキサンで洗浄し、ピリド[1,2-*a*]ピリミジン誘導体 **7** が 58-82 % の収率で得た。その構造はスペクトル分析と元素分析により確認した。ピリド[1,2-*a*]ピリミジン誘導体 **7** の構造は、それらの $^1\text{H-NMR}$ スペクトルと矛盾がなく、さらに $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトルからもアミド結合であることが確かめられた。一例として化合物 **7a** の ^1H および

^{13}C -NMR スペクトルを示す (Figure 5, Figure 6)。

1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン **1** は、*N,C*-互変異性体エン-1,1-ジアミン **1'** の β 炭素が α,β -不飽和エステルに Michael 付加する (*C*-アルキル化)。付加物のアミジンは再びエン-1,1-ジアミン構造に異性化し、その窒素原子がカルボニル炭素へ求核攻撃してメタノールの脱離とともに分子内環化が起こる (Scheme 3)。アミジン **1** の *N*-アルキル化物および *N*-アルキル化ののち環化した化合物は単離されなかった。

Scheme 3

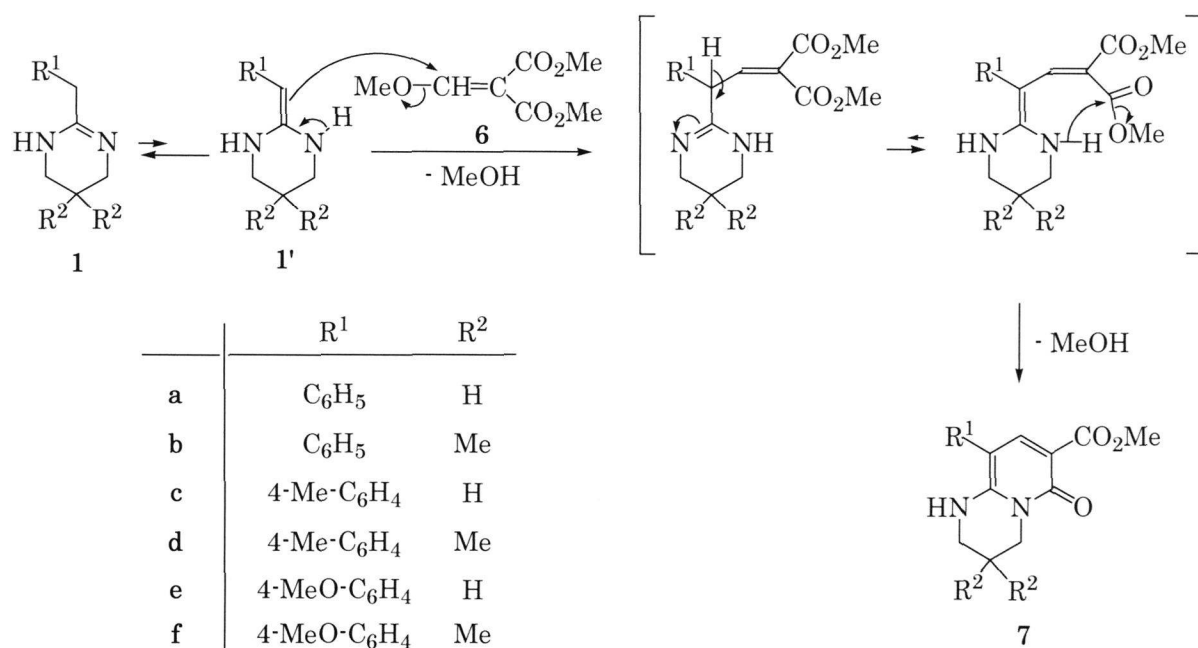


Table 3 Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine-7-carboxylates 7

Compd.	R ¹	R ²	Reaction		Yield (%)
			Temp. (°C)	Time (h)	
7a	C ₆ H ₅	H	160	3	82
7b	C ₆ H ₅	Me	160	4	73
7c	4-Me-C ₆ H ₅	H	160	3	72
7d	4-Me-C ₆ H ₅	Me	160	3	75
7e	4-MeO-C ₆ H ₅	H	150	4	58
7f	4-MeO-C ₆ H ₅	Me	150	3	63

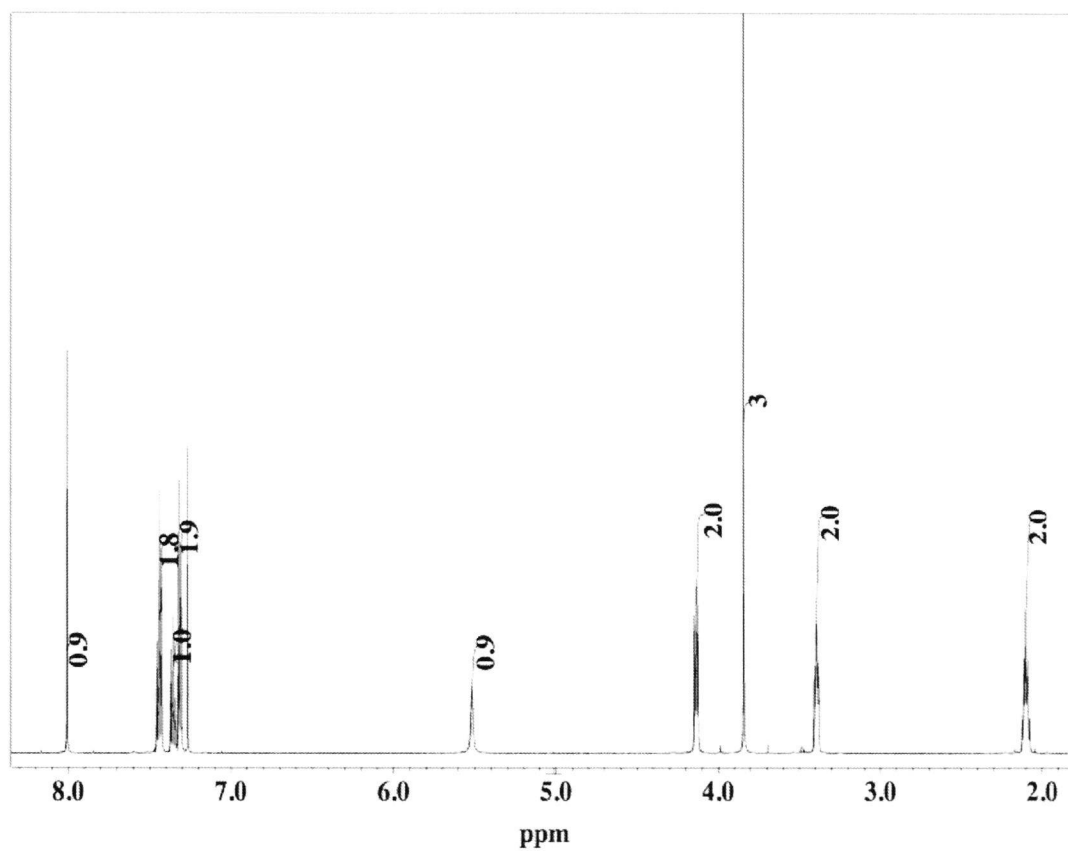


Figure 5 ^1H -NMR spectrum of 7a

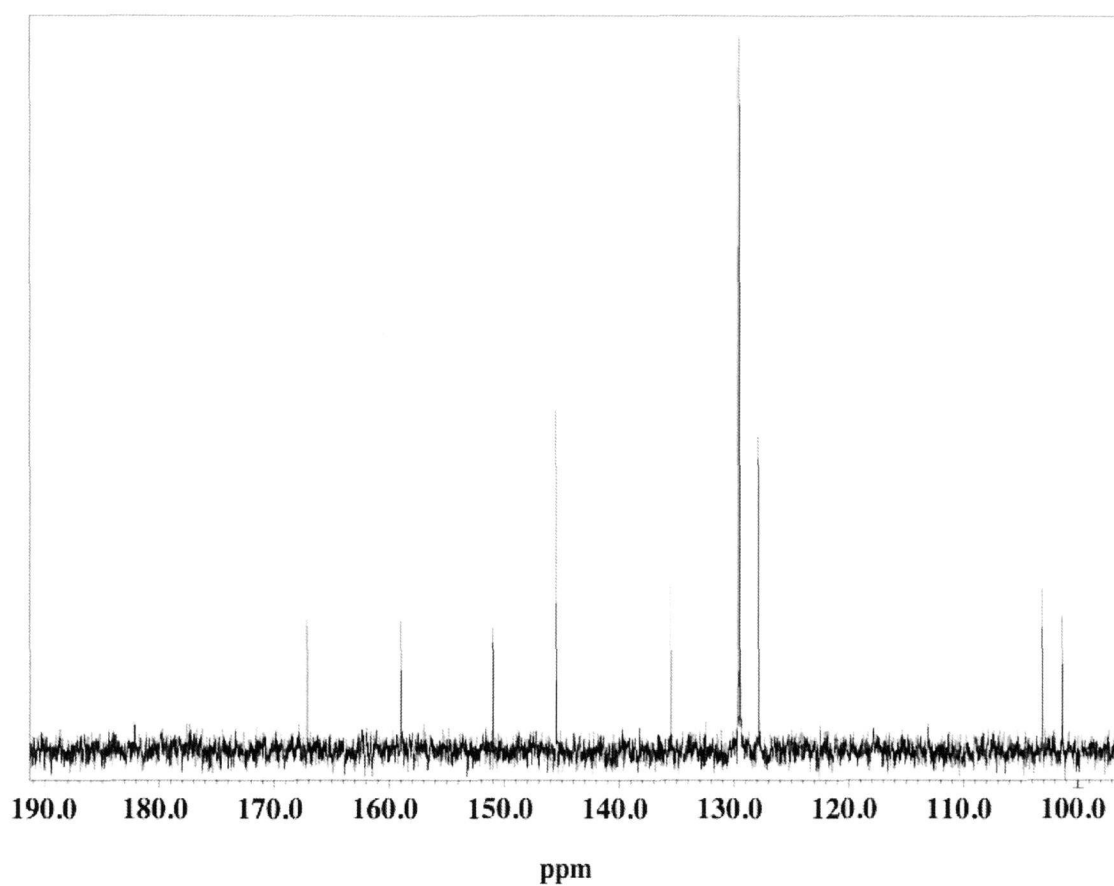
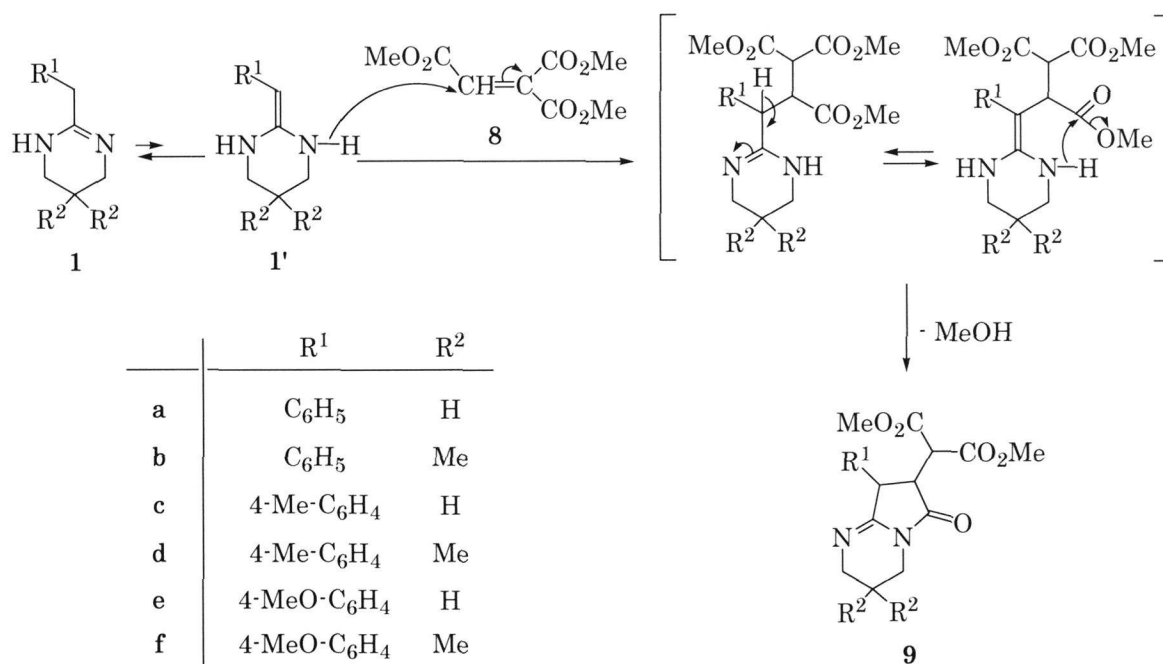


Figure 6 ^{13}C -NMR spectrum of 7a

ピロロ[1,2-*a*]ピリミジン-7-イルマロン酸エステル **9a** は、アミジン **1a** のジグリム溶液にエチレントリカルボン酸トリメチル **8** のジグリム溶液を室温で滴下し、100°C のオイルバス中で 3 時間還流させて合成した (Scheme 4, Table 4)。生成物は 73-82 % の高収率であった。

その構造はスペクトル分析と元素分析により確認した。**9a** の ^1H -NMR スペクトルにおいて、ケミカルシフト δ 3.27 (1H, d, $J=6.9, 4.7$ Hz) および δ 4.06 (1H, d, $J=4.6$ Hz) はピロロ[1,2-*a*]ピリミジン-7-イル基の 7-CH および 8-CH と帰属され、 δ 4.14 (1H, d, $J=6.9$ Hz) はマロン酸エステルの 2-CH である。一例として化合物 **9a** の ^1H および ^{13}C -NMR スペクトルを示す (Figure 7, Figure 8)。**9a** と同様に反応させて得られた **9b-9f** の NMR スペクトルは **9a** の類似したスペクトルであり、同一構造であることを確認した。化合物 **9** の生成は **7** と同様に、アミジン **1** がエン-1,1-ジアミン互変異性体 **1'** として *C*-アルキル化したのち、脱メタノール環化により生成した。アミンの *N*-アルキル化物およびそれからの環化物は単離されなかった。メトキシメチレンマロン酸ジメチル **6** およびエチレントリカルボン酸トリメチル **8** との反応においても、エン-1,1-ジアミン互変異性体 **1'** の高い求核性により *N*-アルキル化物は生成しなかった。

Scheme 4

Table 4 Pyrollo[1,2-*a*]pyrimidin-7-ylmalonates 9

Compd.	R ¹	R ²	Reaction		
			Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
9a	C ₆ H ₅	H	reflux	3	79
9b	C ₆ H ₅	Me	reflux	3	82
9c	4-Me-C ₆ H ₅	H	reflux	3	81
9d	4-Me-C ₆ H ₅	Me	reflux	3	84
9e	4-MeO-C ₆ H ₅	H	reflux	3	73
9f	4-MeO-C ₆ H ₅	Me	reflux	3	76

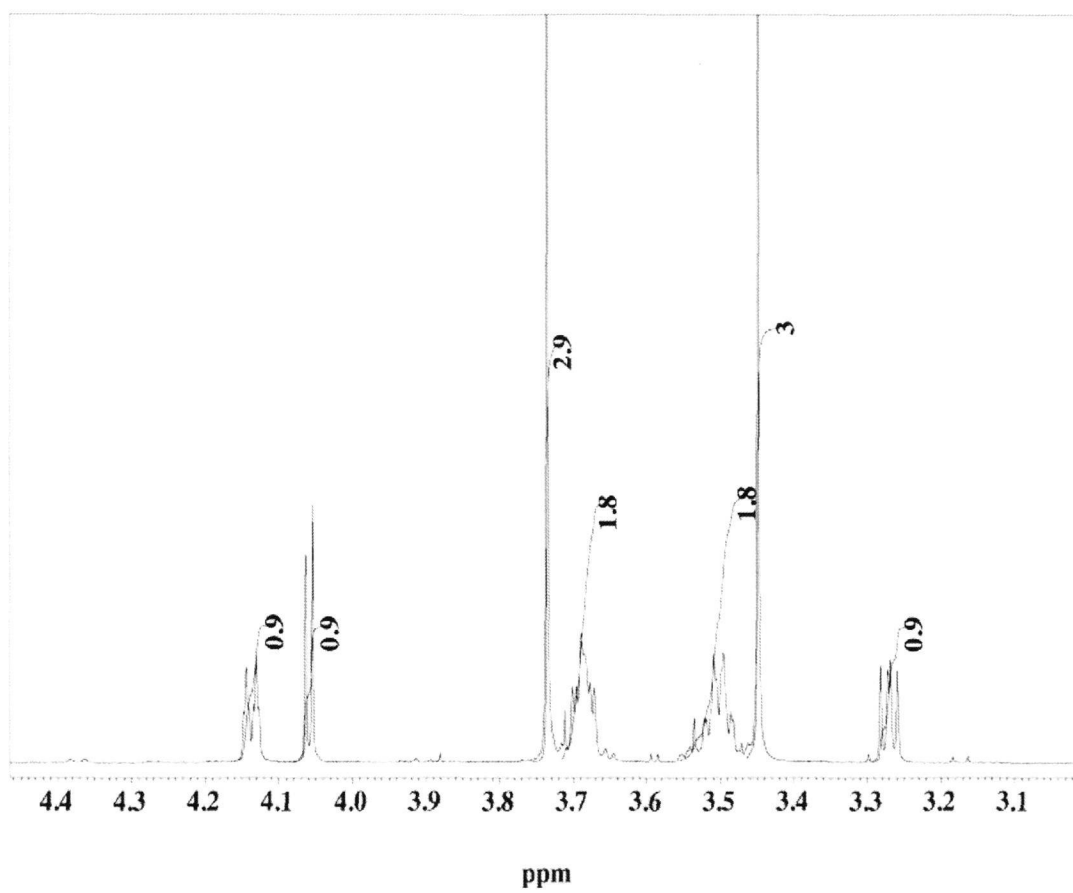


Figure 7 ^1H -NMR spectrum of 9a

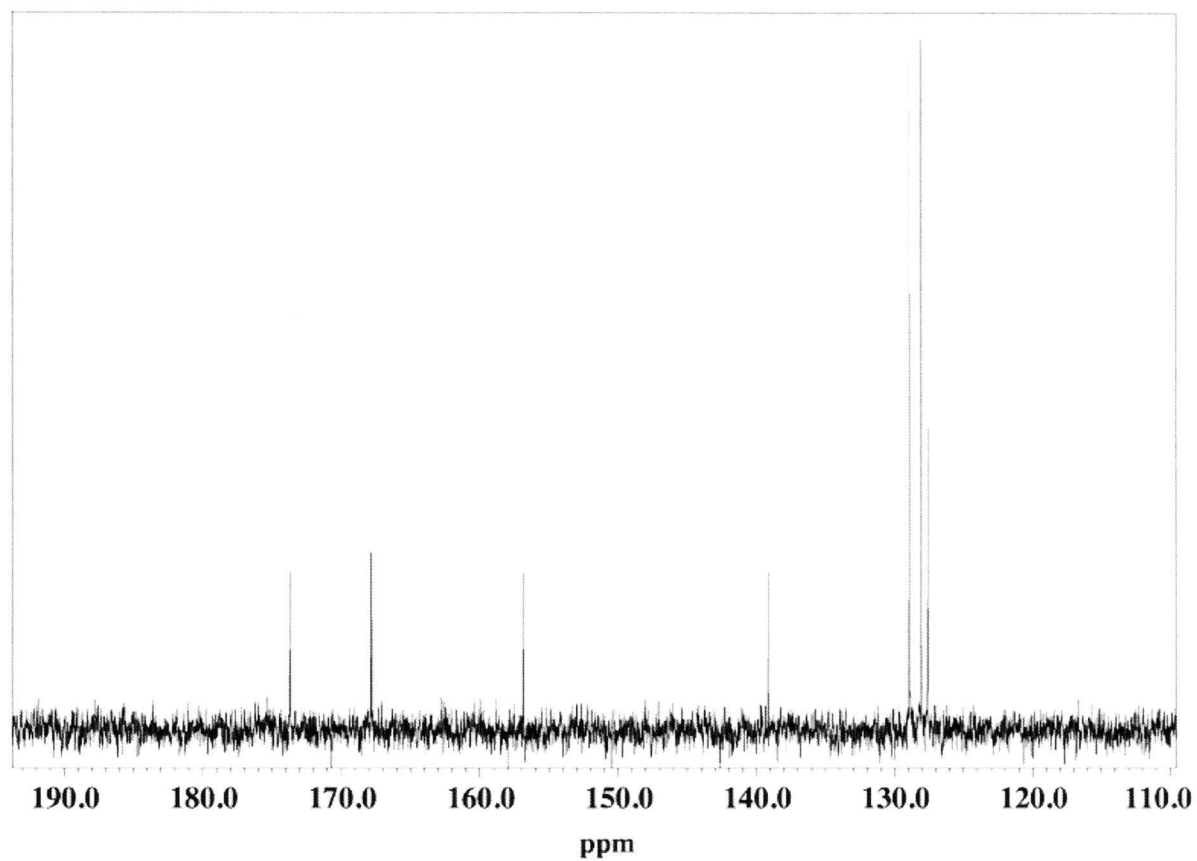


Figure 8 ^{13}C -NMR spectrum of 9a

3.3 実 験

融点、沸点は補正していない。IR スペクトルは堀場 FT-720 型赤外分光器を用い、KBr 錠剤法により測定した。 ^1H -NMR および ^{13}C -NMR スペクトルは JEOL JNM-ECX500M (500 MHz) NMR 分析装置を使用し、 CDCl_3 (0.03 % TMS) を溶媒として測定した。マススペクトルは島津 GCMS-QP5050A 分析装置を用い、イオン化電圧 70 eV、直接導入法により測定した。元素分析は Perkin Elmer 2400 II CHN 分析計を用いて測定した。

原料化合物

2-ベンジル-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン誘導体 **1** は、ピナー法 [3] で調製したアリルアセトイミド酸エチルと相応する 1,3-プロパンジアミンをジグリム中でかき混ぜながら 5 時間還流させ、調製した [4]。

2-ベンジル-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン (**1a**).

1a は白色粉末として収率 70 % で得られた。mp 110-113°C [lit.[4], mp 112-114°C]; ^1H -NMR δ 1.74 (2H, quin, $J = 5.7$ Hz, CH_2), 3.30 (4H, br s, $2 \times \text{CH}_2$), 3.46 (2H, s, CH_2), 4.11 (1H, br s, NH), 7.23-7.28 (3H, m, Ar-H), 7.32 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, Ar-H); MS: (CI) m/z 175 (MH^+).

2-ベンジル-5,5-ジメチル-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン (**1b**).

1b は白色針状結晶として収率 80 % で得られた。mp 94-95°C [lit.[5], mp 95-96°C]; ^1H -NMR, δ 0.91 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 2.93 (4H, br s, $2 \times \text{CH}_2$), 3.47 (2H, s, CH_2), 3.61 (1H, br s, NH), 7.24-7.29 (3H, m, Ar-H), 7.32 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, Ar-H); MS: (CI) m/z 203 (MH^+).

2-(4-メチルベンジル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン(1c).

1c は白色粉末として収率 65 %で得られた。mp 114-116°C; $^1\text{H-NMR}$, δ 1.73 (2H, quin, $J = 5.7$ Hz, CH_2), 2.33 (3H, s, Ph-CH_3), 3.29 (4H, br s, $2\times\text{CH}_2$), 3.42 (2H, s, CH_2), 7.13 および 7.16 (それぞれ 2H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), NH 観測されない; MS: (CI) m/z 189 (MH^+).

5,5-ジメチル 2-(4-メチルベンジル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン(1d).

1d は白色針状結晶として収率 66 %で得られた。mp 131-133°C; $^1\text{H-NMR}$, δ 0.91 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 2.33 (3H, s, Ph-CH_3), 2.94 (4H, br s, $2\times\text{CH}_2$), 3.44 (2H, s CH_2), 4.36 (1H, br s, NH), 7.13 and 7.17 (each 2H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar-H); MS: (CI) m/z 217 (MH^+).

2-(4-メトキシベンジル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン(1e).

1e は白色粉末として収率 54 %で得られた。mp 118-121°C, $^1\text{H-NMR}$, δ 1.73 (2H, quin, $J = 5.7$ Hz, CH_2), 3.29 (4H, br s, $2\times\text{CH}_2$), 3.41 (2H, s, CH_2), 3.80 (3H, s, OCH_3), 6.86 および 7.19 (それぞれ 2H, d, $J = 8.6$ Hz, Ar-H), NH 観測されない; MS: (CI) m/z 205 (MH^+).

2-(4-メトキシベンジル)-5,5-ジメチル-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン(1f).

1f は白色板状結晶として 66 %で得られた。mp 126-127°C; $^1\text{H-NMR}$, δ 0.91 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 2.92 (4H, br s, $2\times\text{CH}_2$), 3.42 (2H, s, CH_2), 3.80 (3H, s, OCH_3), 4.18 (1H, br s, NH) 6.86 および 7.19 (それぞれ 2H, d, $J = 8.6$ Hz, Ar-H); MS: (CI) m/z 233 (MH^+).

メトキシメチレンマロン酸ジメチル 6 は東京化成工業株式会社製を減圧蒸留して使用した。エチレントリカボン酸トリメチル 8 は文献[6]に従って合成した。他の試薬は市販品をそのまま使用した。

9-アリル-6-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-7-カルボン酸メチル **7** の合成

2-(アリルメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン **1** (30 mmol)をジグリム (30 ml) に溶かし、かき混ぜながら 100°C のオイルバス中で加熱し、メトキシメチレンマロン酸ジメチル **6** (30 mmol)のジグリム(15 ml)の溶液を 30 分かけて滴下した。滴下したのち、Table 1 に表したように、150°C または 160°C で 3 あるいは 4 時間加熱した。反応液を室温に戻し、生成した固形物をろ過してベンゼン／ヘキサンで洗浄し、**7** を得た。ろ液と洗浄液は合せて減圧蒸留し **7** を回収した。得られた **7** は ¹H-NMR 分析により十分な純度であることを確認した。分析用試料は酢酸エチルで再結晶した。

6-オキソ-9-フェニル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-7-カルボン酸メチル(**7a**).

7a は黄色針状結晶として得られた。mp 249-251°C; IR: 3298, 1684, 1660, 1595, 1568, 1541, 1495, 1443 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 2.10 (2H, quin, *J* = 5.7 Hz, CH₂), 3.40 (2H, td, *J* = 5.7, 2.3 Hz, CH₂), 3.84 (3H, s, OCH₃), 4.13 (2H, t, *J* = 5.7 Hz, CH₂), 5.52 (1H, br s, NH), 7.31 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, Ar-H), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, Ar-H), 7.44 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, Ar-H), 8.01 (1H, s, CH); ¹³C-NMR: δ 19.9, 39.3, 39.7, 51.5, 101.3, 103.1, 127.9, 129.5, 129.7, 135.6, 145.5, 151.0, 159.0, 167.2; MS: (CI) *m/z* 285 (MH⁺). 元素分析

実測値 : C, 67.41; H, 5.66; N, 9.89.

C₁₆H₁₆N₂O₃ としての計算値 : C, 67.59; H, 5.67; N, 9.85.

3,3-ジメチル-6-オキソ-9-フェニル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-7-カルボン酸メチル(**7b**).

7b は黄色粉末として得られた。mp 204-205°C; IR: 3253, 1718, 1678, 1653, 1556, 1498, 1425 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.10 (6H, s, 2×CH₃), 3.04 (2H, d, *J* = 2.9 Hz, CH₂), 3.83 (2H, s, CH₂), 3.85 (3H, s, OCH₃), 5.51 (1H, br s, NH), 7.33 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, Ar-H), 7.37 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, Ar-H),

7.45 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, Ar-H), 8.04 (1H, s, CH); ^{13}C -NMR: δ 24.1, 27.1, 50.5, 50.8, 51.5, 101.5, 102.7, 127.9, 129.5, 135.6, 145.6, 150.1, 159.2, 167.2; MS: (CI) m/z 313 (MH^+).

元素分析

実測値 : C, 69.07; H, 6.51; N, 8.99.

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ としての計算値 : C, 69.21; H, 6.45; N, 8.97.

9-(4-メチルフェニル)-6-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-7-カルボン酸メチル(7c).

7c は黄色粉末として得られた。mp 251-253°C; IR: 3296, 1716, 1686, 1659, 1595, 1541, 1493, 1436 cm^{-1} ; ^1H -NMR: δ 2.09 (2H, quin, $J = 5.7$ Hz, CH_2), 2.38 (3H, s, Ph- CH_3), 3.38 (2H, td, $J = 5.7, 2.9$ Hz, CH_2), 3.38 (3H, s, OCH_3), 4.13 (2H, t, $J = 5.7$ Hz, CH_2), 5.52 (1H, br s, NH), 7.19 および 7.24 (それぞれ 2H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), 7.99 (1H, s, CH); ^{13}C -NMR: δ 19.9, 21.2, 39.3, 39.7, 51.5, 101.3, 103.1, 129.6, 130.2, 132.5, 137.8, 145.5, 151.1, 159.0, 167.3; MS: (CI) m/z 299 (MH^+).

元素分析

実測値 : C, 68.54; H, 6.06; N, 9.44.

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ としての計算値 : C, 68.44; H, 6.08; N, 9.39.

3,3-ジメチル-6-オキソ-9-(メチルフェニル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-7-カルボン酸メチル(7d).

7d は黄色粉末として得られた。mp 255-257°C; IR: 3232, 1678, 1653, 1552, 1500, 1430 cm^{-1} ; ^1H -NMR: δ 1.09 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 2.39 (3H, s, Ph- CH_3), 3.04 (2H, d, $J = 2.3$ Hz, CH_2), 3.82 (2H, s, CH_2), 3.84 (3H, s, OCH_3), 5.54 (1H, br s, NH), 7.20 および 7.25 (それぞれ 2H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), 8.01 (1H, s, CH); ^{13}C -NMR: δ 21.2, 24.1, 27.1, 50.5, 50.7, 51.5, 101.3, 102.7, 129.5, 130.2, 132.5, 137.8, 145.5, 150.2, 159.2, 167.2; MS: (CI) m/z 327(MH^+).

元素分析

実測値 : C, 69.94; H, 6.81; N, 8.54.

C₁₉H₂₂N₂O₃ としての計算値 : C, 69.92; H, 6.79; N, 8.58.

6-オキソ-9-フェニル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-7-カルボン酸メチル(7e).

7e は黄色針状結晶として得られた。257-258°C; IR: 3232, 1718, 1655, 1597, 1551, 1497, 1437 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 2.09 (2H, quin, *J* = 5.7 Hz, CH₂), 3.39 (2H, td, *J* = 5.7, 2.9 Hz, CH₂), 3.83 (6H, s, 2×OCH₃), 4.12 (2H, t, *J* = 5.7 Hz, CH₂), 5.50 (1H, br s, NH), 6.96 および 7.22 (それぞれ 2H, d, *J* = 8.6 Hz, Ar-H), 7.96 (1H, s, CH); ¹³C-NMR: δ 19.9, 39.3, 39.7, 51.5, 55.4, 101.1, 102.8, 114.9, 127.5, 131.0, 145.5, 151.3, 159.0, 159.3, 167.3; MS: (CI) *m/z* 315 (MH⁺).

元素分析

実測値 : C, 64.95; H, 5.80; N, 8.88.

C₁₇H₁₈N₂O₅ としての計算値 : C, 64.96; H, 5.77; N, 8.91.

3,3-ジメチル-6-オキソ-9-フェニル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-7-カルボン酸メチル(7f).

7f は黄色針状結晶として得られた。mp 209-212°C; IR: 3215, 1718, 1674, 1653, 1552, 1508, 1433 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.09 (6H, s, 2×CH₃), 3.04 (2H, d, *J* = 2.9 Hz, CH₂), 3.82 (2H, s, CH₂), 3.84 (6H, s, 2×OCH₃), 5.49 (1H, br s, NH), 6.97 および 7.23 (それぞれ 2H, d, *J* = 8.6 Hz, Ar-H), 7.99 (1H, s, CH); ¹³C-NMR: δ 24.1, 27.1, 50.5, 50.7, 51.5, 55.4, 101.2, 102.4, 114.9, 127.6, 130.9, 145.5, 150.4, 159.2, 159.3, 167.3; MS: (CI) *m/z* 343 (MH⁺).

元素分析

実測値 : C, 66.76; H, 6.48; N, 8.16.

C₁₉H₂₂N₂O₃ としての計算値 : C, 66.65; H, 6.48; N, 8.18.

2-(8-アリル-6-オキソ-2,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[1,2-*a*]ピリミジン-7-イル)マロン酸ジメチル **9** の合成

2-(アリルメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン **1** (30 mmol)をモノグリム (15 ml)に溶かして室温でかき混ぜながら、エチレントリカルボン酸トリメチル **8** (30 mmol)をモノグリム (15 ml)に溶かして30分間で滴下した。反応液を100°Cのオイルバス中で3時間還流させた。低沸点成分を除去し、残留した固形物をろ過して酢酸エチルで洗浄して、**9** (Table 2)を得た。生成物 **9** は ^1H -NMR 分析により十分な純度であることを確認した。分析用試料は酢酸エチルで再結晶した。

2-(6-オキソ-8-フェニル-2,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[1,2-*a*]ピリミジン-7-イル)マロン酸ジメチル (**9a**).

9a は白色粉末として得られた。mp 120-121°C; IR: 2945, 1736, 1668, 1437, 1412 cm^{-1} ; ^1H -NMR: δ 1.78-1.92 (2H, m, CH_2), 3.27 (1H, dd, $J = 6.9, 4.6$ Hz, CH), 3.45 (3H, s, OCH_3), 3.48-3.52 (2H, m, CH_2), 3.67-3.70 (2H, m, CH_2), 3.74 (3H, s, OCH_3), 4.06 (1H, d, $J = 4.6$ Hz, CH), 4.14 (1H, d, $J = 6.9$ Hz, CH), 7.15 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, Ar-H), 7.26 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, Ar-H), 7.33 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, Ar-H); ^{13}C -NMR δ 19.3, 38.6, 45.3, 48.0, 48.3, 50.0, 52.5, 52.8, 127.6, 128.1, 128.9, 139.2, 156.9, 167.8, 167.9, 173.7; MS: (CI) m/z 345 (MH^+).

元素分析

実測値 : C, 62.64; H, 5.90; N, 8.13.

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ としての計算値 : C, 62.78; H, 5.85; N, 8.13.

2-(3,3-ジメチル-6-オキソ-8-フェニル-2,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[1,2-*a*]ピリミジン-7-イル)マロン酸ジメチル (**9b**).

9b は白色粉末として得られた。mp 108-111°C; IR: 2951, 1738, 1672, 1473, 1416, cm^{-1} ; ^1H -NMR: δ 0.99 および 1.04 (それぞれ 3H, s, CH_3), 3.19 および 3.23 (それぞれ 1H, d, $J = 16.0$ Hz, CHH' および CHH''), 3.31 (1H, dd, $J = 6.9, 4.6$ Hz, CH), 3.34 (2H, s, CH_2), 3.44 および 3.74 (それぞれ

3H, s, OCH₃), 4.08 (1H, d, $J = 4.6$ Hz, CH), 4.16 (1H, d, $J = 6.9$ Hz, CH), 7.15 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, Ar-H), 7.26 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, Ar-H), 7.34 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, Ar-H); ¹³C-NMR δ 24.6, 24.7, 26.6, 47.6, 48.9, 49.4, 50.0, 52.5, 52.8, 58.1, 127.6, 128.1, 129.0, 139.4, 156.3, 167.8, 167.9, 173.9; MS: (CI) m/z 373 (MH⁺).

元素分析

実測値 : C, 64.44; H, 6.55; N, 7.58.

C₂₀H₂₄N₂O₅ としての計算値 : C, 64.50; H, 6.50; N, 7.52.

2-[8-(4-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[1,2-*a*]ピリミジン-7-イル]マロン酸ジメチル(**9c**).

9c は白色粉末として得られた。mp 144-145°C; IR: 2951, 1730, 1664, 1516, 1473, 1412 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.76-1.90 (2H, m, CH₂), 2.31 (3H, s, Ph-CH₃), 3.26 (1H, dd, $J = 6.9, 4.6$ Hz, CH), 3.47 (3H, s, OCH₃), 3.49 および 3.68 (それぞれ 2H, t, $J = 6.3$ Hz, CH₂), 3.73 (3H, s, OCH₃), 4.04 (1H, d, $J = 4.6$ Hz, CH), 4.08 (1H, d, $J = 6.9$ Hz, CH), 7.04 および 7.14 (それぞれ 2H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar-H); ¹³C-NMR δ 19.3, 21.1, 38.5, 45.3, 47.6, 48.3, 50.1, 52.5, 52.8, 127.9, 129.6, 136.0, 137.2, 157.1, 167.8, 167.9, 173.8; MS: (CI) m/z 359 (MH⁺).

元素分析

実測値 : C, 63.65; H, 6.19; N, 7.75.

C₁₉H₂₂N₂O₅ としての計算値 : C, 63.67; H, 6.19; N, 7.82.

2-(3,3-ジメチル-8-(4-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[1,2-*a*]ピリミジン-7-イル)マロン酸ジメチル(**9d**).

9d は白色粉末として得られた。mp 129-130°C; IR: 2953, 1736, 1674, 1520, 1466, 1411 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 0.98 および 1.03 (それぞれ 3H, s, CH₃), 2.31 (3H, s, Ph-CH₃), 3.18 および 3.22 (それぞれ 1H, d, $J = 15.5$ Hz, CHH' および CHH''), 3.29 (1H, dd, $J = 6.9, 4.6$ Hz, CH), 3.32 (2H, s, CH₂), 3.47 および 3.74 (それぞれ 3H, s, OCH₃), 4.06 (1H, d, $J = 4.6$ Hz, CH), 4.09 (1H, d, $J = 6.9$ Hz, CH), 7.04 および 7.14 (それぞれ 2H, d, J

= 8.0 Hz, Ar-H); ^{13}C -NMR δ 21.0, 24.5, 24.7, 26.6, 47.2, 48.8, 49.4, 50.0, 52.5, 52.8, 58.1, 127.8, 129.6, 136.2, 137.2, 156.4, 167.7, 167.8, 173.9; MS: (CI) m/z 387 (MH^+).

元素分析

実測値 : C, 65.28; H, 6.84; N, 7.24.

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ としての計算値 : C, 65.27; H, 6.78; N, 7.25.

2-[8-(4-メトキシフェニル)-6-オキソ-2,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[1,2-*a*]ピリミジン-7-イル]マロン酸ジメチル(**9e**).

9e は白色粉末として得られた。mp 102-104°C; IR: 2949, 1734, 1664, 1517, 1433, 1410 cm^{-1} ; ^1H -NMR: δ 1.60-1.91 (2H, m, CH_2), 3.23 (1H, dd, J = 6.9, 4.6 Hz, CH), 3.47-3.51 (2H, m, CH_2), 3.48 (3H, s, OCH_3), 3.65-3.69 (2H, m, CH_2), 3.73 および 3.78 (それぞれ 3H, s, OCH_3), 4.05 (1H, d, J = 4.6 Hz, CH), 4.10 (1H, d, J = 6.9 Hz, CH), 6.86 および 7.08 (それぞれ 2H, d, J = 8.6 Hz, Ar-H); ^{13}C -NMR δ 19.4, 38.5, 45.3, 47.2, 48.3, 50.0, 52.5, 55.3, 114.4, 129.2, 131.0, 157.1, 158.9, 167.8, 167.9, 173.7; MS: (CI) m/z 375 (MH^+).

元素分析

実測値 : C, 60.89; H, 5.93; N, 7.45.

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ としての計算値 : C, 60.95; H, 5.92; N, 7.48.

2-[8-(4-メトキシフェニル)-3,3-ジメチル-6-オキソ-2,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[1,2-*a*]ピリミジン-7-イル]マロン酸ジメチル(**9f**).

9f は白色粉末として得られた。mp 117-118°C; IR: 2958, 1730, 1674, 1520, 1466, 1414 cm^{-1} ; ^1H -NMR: δ 0.99 および 1.03 (それぞれ 3H, s, CH_3), 3.19 および 3.22 (それぞれ 1H, d, J = 16.0 Hz, CHH' および CHF), 3.27 (1H, dd, J = 6.9, 4.6 Hz, CH), 3.32 (2H, s, CH_2), 3.47, 3.74 および 3.78 (each 3H, s, OCH_3), 4.07 (1H, d, J = 4.6 Hz, CH), 4.11 (1H, d, J = 6.9 Hz, CH), 6.87 および 7.07 (それぞれ 2H, d, J = 8.6 Hz, Ar-H); ^{13}C -NMR δ 24.5, 24.7, 26.6, 46.8, 48.8, 49.4, 50.0, 52.5, 52.8, 55.2, 58.1,

114.4, 129.1, 131.2, 156.5, 158.9, 167.7, 167.9 173.9; MS: (CI) m/z 403 (MH⁺).

元素分析

実測値 : C, 62.57; H, 6.51; N, 7.01.

C₂₁H₂₆N₂O₆ としての計算値 : C, 62.67; H, 6.51; N, 6.96.

3. 4 まとめ

N,N' -二置換アミジンとして、第 2 級環状アミジンとも呼ばれる 2-ベンジル-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン誘導体 **1** とメトキシメチレンマロン酸ジメチル **4** およびエチレントリカルボン酸トリメチル **8** との反応で、それぞれ、橋頭窒素原子の縮合複素環化合物ピリド[1,2-*a*]ピリミジン誘導体 **7** およびピロロ[1,2-*a*]ピリミジン誘導体 **9** がいずれも 58-82% および 73-84% の収率で得られた。 N,N' -二置換アルキルアミジンが、そのエン-1,1-ジアミン互変異性体 **1'** として *C*-アルキル化した化合物である。二置換環状アミジンの N,N' -互変異性体としての環化物は得られず、エン-1,1-ジアミンとして反応した生成物のみが得られた。

1,3,4,6-テトラヒドロ-2*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-7-カルボン酸メチル誘導体 **7** および 2,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[1,2-*a*]ピリミジン-7-イルマロン酸ジメチル誘導体 **9** は新規化合物で収率も良く、新しい合成法として有用である。

ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-7-カルボン酸メチル誘導体 **7** は、第 1 章で述べた医薬品中間体の同属化合物で、官能基変換などによりその用途が広いと予想される。

3. 5 文 献

[1] Rappoport, Z. (Ed.), The chemistry of enamines part 2, John Wiley & Sons, New York, 1994.

[2] Jones R. C. F.; Dimopoulos P.; Coles S. Clight M. E. and Hursthouse M. B. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2000, 2331.

[3] McElvain, S. M.; Stevens, C. I. J. Am. Chem. Soc. 1946, 68, 1917.

[4] Brimblecombe, R. W.; Hunt, R. R.; Rickard, R. L.; Taylor Joan V. Br. J. Pharmacology, 1969, 37, 425.

[5] Skinner, G. S.; Wunz, P. W. J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 3814.

[6] Hall Jr, H. K.; Ykman, P. J. Am. Chem. Soc., 1975, 97, 800.

第 4 章 アミジンのエン-1,1-ジアミン互変異性体と α,β -不飽和カルボニル化合物の反応による 3,4-ジヒドロピリジン誘導体および 3,4-ジヒドロピロール-2-オン誘導体の合成

4. 1 緒 言

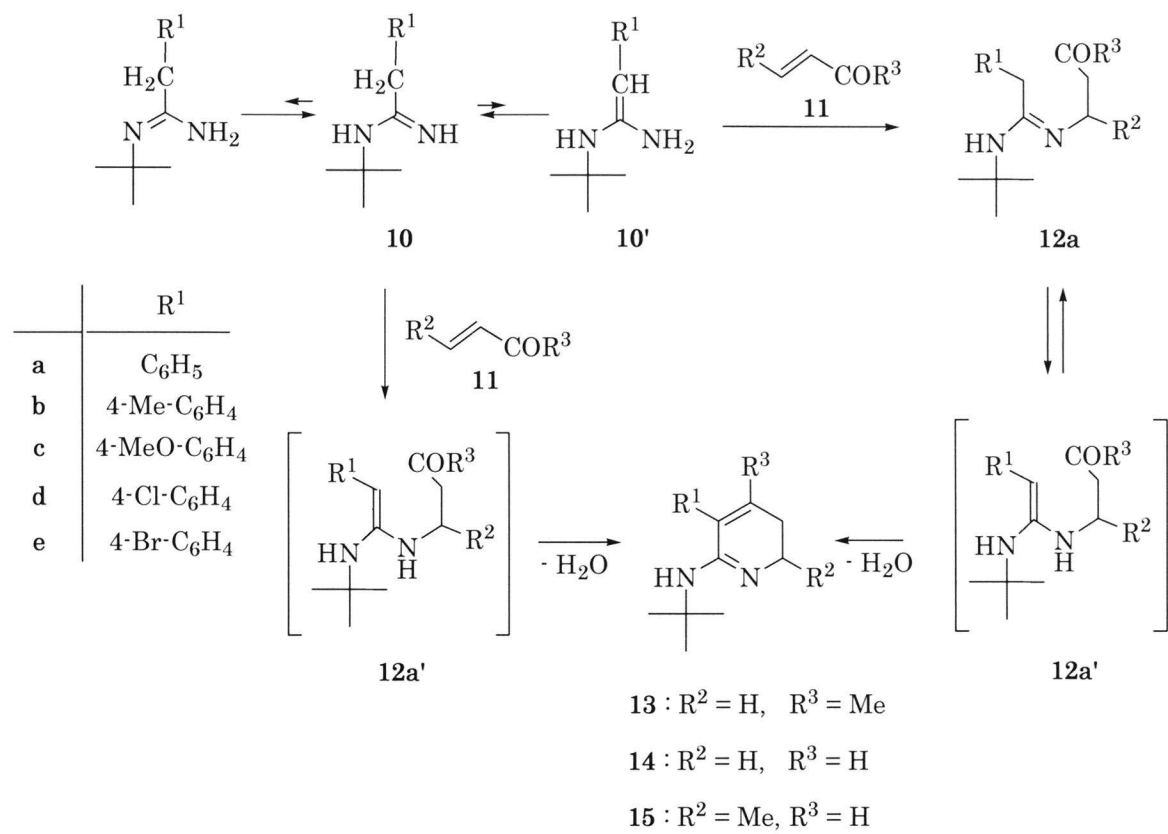
非置換アミジンまたは一置換アミジンあるいはそれらの塩は、第一章で述べたように α,β -不飽和カルボニル化合物との反応において二個の窒素原子間で付加環化する例が多い[1]。しかし、一置換アセトアミジンが *N,C*-互変異性体であるエン-1,1-ジアミン互変異性体として α,β -不飽和エステルとの反応において、*C*-アルキル化とそれにつづく分子内環化による複素環化合物の合成を伊藤らが報告した[2]。

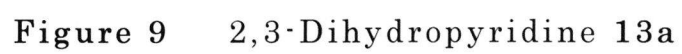
本件研究は伊藤らの研究と連続した実験であり、一置換アセトアミジンが *N,C*-互変異性体エン-1,1-ジアミンとして α,β -不飽和アルデヒド（アクロレイン、クロトンアルデヒド）およびメチルビニルケトンとの反応による 2,3-ジヒドロピリジン誘導体の合成および α,β -不飽和ケトン（フェニル 1-プロペニルケトン、ベンザルアセトンおよびカルコン）との反応による 3,4-ジヒドロピリジン誘導体の合成について述べる。

4. 2 結果と考察

N-*t*-ブチルベンジルアミジン **10a** とメチルビニルケトン **11** ($R^2=H$, $R^3=Me$)をモノグリム 50 ml に溶かし、50 °C で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下 50 °C 以下に保ちながら低沸点成分を除去し、*N*-アルキル化生成物 **12a** ($R^2=H$, $R^3=Me$)の淡黄色液体を収率 95% で得た。得られた **12a** ($R^2=H$, $R^3=Me$)のジグリム溶液を 120 °C のオイルバス中で 2 時間かき混ぜた。反応液を減圧蒸留し、アセトアミジン **10a** (収率 30%) と 2,3-ジヒドロピリジン誘導体 **13a** (収率 57%) を得た。生成物 **13a** は室温で静置すると結晶化し、その構造は元素分析、スペクトル分析および X 線構造解析 (Figure 9)により確認した。

Scheme 5





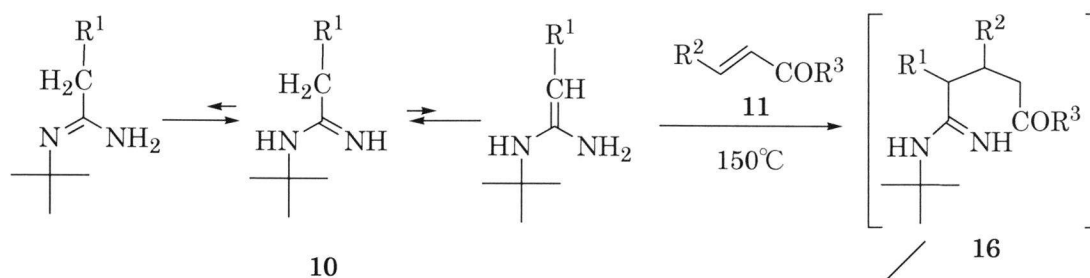
別の反応として、**10a** とメチルビニルケトン **11**(R²=H, R³=Me)をジグリム中、120°C で 3 時間加熱し **13a** が収率 67%で得られた。同様に、種々の *N*-*t*-ブチルベンジルアミジン **10b-10e** とメチルビニルケトン **11**(R²=H, R³=Me)、アクロレイン **11**(R²=H, R³=H)およびクロトンアルデヒド **11**(R²=Me, R³=H)それぞれとの反応を行い、得られた 2,3-ジヒドロピリジン誘導体 **13**, **14** および **15** を Table 5 に示す。

Table 5 Synthesis of 2,3-Dihydropyridines **13**, **14** and **15**

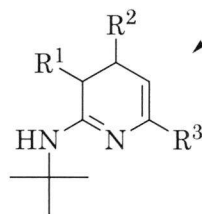
Compd.	R ¹	R ²	R ³	Reaction		Yield (%)
				Temp.(°C)	Time (h)	
13a	C ₆ H ₅	H	Me	120	2	67
13b	4-Me-C ₆ H ₄	H	Me	120	2	70
13c	4-MeO-C ₆ H ₄	H	Me	120	2	70
13d	4-Cl-C ₆ H ₄	H	Me	120	2	68
13e	4-Br-C ₆ H ₄	H	Me	120	2	41
14a	C ₆ H ₅	H	H	150	1	79
14b	4-Me-C ₆ H ₄	H	H	150	1	69
14c	4-MeO-C ₆ H ₄	H	H	150	1	51
14d	4-Cl-C ₆ H ₄	H	H	150	1	60
14e	4-Br-C ₆ H ₄	H	H	150	2	43
15a	C ₆ H ₅	Me	H	120	2	81
15b	4-Me-C ₆ H ₄	Me	H	120	3	69
15c	4-MeO-C ₆ H ₄	Me	H	120	2	67
15d	4-Cl-C ₆ H ₄	Me	H	120	4	67
15e	4-Br-C ₆ H ₄	Me	H	120	4	57

N-*t*-ブチルベンジルアミジン **10a** とフェニル 1-プロペニルケトン **11** ($R^2=Me$, $R^3=Ph$)のジグリム溶液を 180°C のオイルバス中で 3 時間加熱したのち、溶媒を除去して 3,4-ジヒドロピリジン誘導体 **17a** ($R^2=Me$, $R^3=Ph$)を収率 60%で得た。**17a** ($R^2=Me$, $R^3=Ph$)の生成は Scheme 5 のように、反応は *N*-アルキル化を起こす傾向にあるが、*N*-アルキル化物 **12'a** ($R^2=Me$, $R^3=Ph$)の環化は起こらなかった。フェニル 1-プロペニルケトン **11** ($R^2=Me$, $R^3=Ph$)、ベンザルアセトン **11** ($R^2=Ph$, $R^3=Me$)およびカルコン **11** ($R^2=Ph$, $R^3=Ph$)の求電子性はメチルビニルケトン、アクロレインおよびクロトンアルデヒドのそれよりも低いことは知られている[3]。このこと、すなはち *N*-アルキル化物 **12'a** ($R^2=Me$, $R^3=Ph$)のカルボニル基の求電子性が弱いために環化には至らず、わずかにある平衡の逆反応により *C*-アルキル化を起こす。つづいて、アシル化と脱水が起こり、**17a** が生成した。この反応では、結果的に *N*-*t*-ブチルベンジルアミジン **11a** の *N*, *C*-互変異性体、エン-1,1-ジアミン **10'a** が Michael 付加し(Scheme 6)、*C*-アルキル化生成物 **16a** ($R^2=Me$, $R^3=Ph$)を経てイミノ窒素原子の強い求核攻撃により環化し、化合物 **17a** が生成したものである。**17a** の構造は元素分析、スペクトル分析により確認した。ベンザルアセトン **11** ($R^2=Ph$, $R^3=Me$)およびカルコン **11** ($R^2=Ph$, $R^3=Ph$)の反応において、**18** および **19** の生成も **17a** と同様な経過で生成した。3,4-ジヒドロピリジン誘導体 **17**, **18** および **19** の収率および反応条件を Table 6 に表す。

Scheme 6



	R ¹
a	C ₆ H ₅
b	4-Me·C ₆ H ₄
c	4-MeO·C ₆ H ₄
d	4-Cl·C ₆ H ₄
e	4-Br·C ₆ H ₄



17 : R² = Me, R³ = C₆H₅

18 : R² = C₆H₅, R³ = Me

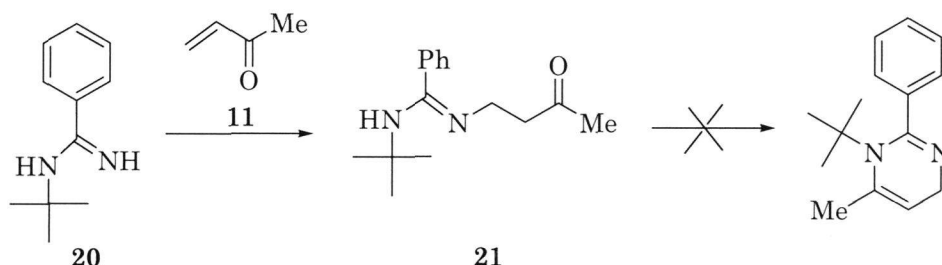
19 : R² = C₆H₅, R³ = C₆H₅

Table 6 Synthesis of 3,4-Dihydropyridines 17, 18 and 19

Compd.	R ¹	R ²	R ³	Reaction		Yield (%)
				Temp.(°C)	Time (h)	
17a	C ₆ H ₅	Me	C ₆ H ₅	150	3	60
17b	4-Me·C ₆ H ₄	Me	C ₆ H ₅	150	3	58
17c	4-MeO·C ₆ H ₄	Me	C ₆ H ₅	150	3	49
17d	4-Cl·C ₆ H ₄	Me	C ₆ H ₅	150	3	61
17e	4-Br·C ₆ H ₄	Me	C ₆ H ₅	150	3	55
18a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Me	150	4	67
18b	4-Me·C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	Me	150	4	43
18c	4-MeO·C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	Me	150	4	34
18d	4-Cl·C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	Me	150	3	54
18e	4-Br·C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	Me	150	3	49
19a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	150	3	72
19b	4-Me·C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	150	4	62
19c	4-MeO·C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	150	3	78
19d	4-Cl·C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	150	3	91
19e	4-Br·C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	150	3	71

ピリジン誘導体 **13-19** の合成で、*N,N'*-互変異性体としての生成物ピリミジン誘導体は得られなかった。非置換あるいは直鎖の *N*-アルキルアセトアミジンは α,β -不飽和カルボニル化合物との反応でピリミジン誘導体を生成する[4-7]が、*N*-*t*-ブチルベンジルアミジン **10a** とメチルビニルケトン、アクロレインおよびクロトンアルデヒドとの反応では 2,3-ジヒドロピリジン誘導体 **13-15** が生成した。かさ高い *t*-ブチル基が、*N*-アルキル化あるいは *C*-アルキル化のいずれにおいても *t*-ブチル基の結合した窒素原子の求核付加を妨げている。その結果ジヒドロピリジン誘導体 **13-15** が生成した (Scheme 5)。かさ高い *t*-ブチル基がピリミジン環の生成を妨げることは次の実験で確認した (Scheme 7)。

Scheme 7



N-*t*-ブチルベンズアミジン **20** とメチルビニルケトン **11** をジグリム中、120°C で 3 時間加熱すると、*N*-アルキル化物 **21** が収率 87% で得られたが環化生成物は単離されなかった。この事実は、かさ高い *t*-ブチル基が *N,N'*-互変異性によるピリミジン環の形成を妨げるためである。

アミジン **10** と 3-ベンゾイルアクリル酸エチル **22** をジグリムに溶かし、120°C に加熱すると 3,4-ジヒドロピロール-2-オン誘導体 **23** が得られた (Scheme 8, Table 7)。 **23a** の構造は元素分析、スペクトル分析および X 線結晶構造解析 (Figure 10) により決定した。化合物 **23** の生成は、ピリジン誘導体 **17**, **18** および **19** と同様に、アミジン **10** がその *N,C*-互変異性体であるエン-1,1-ジアミン **10'** として α,β -不飽和ケトン **22** に Michael 付加し、エタノールの脱離を伴う環化によって生じた。

Scheme 8

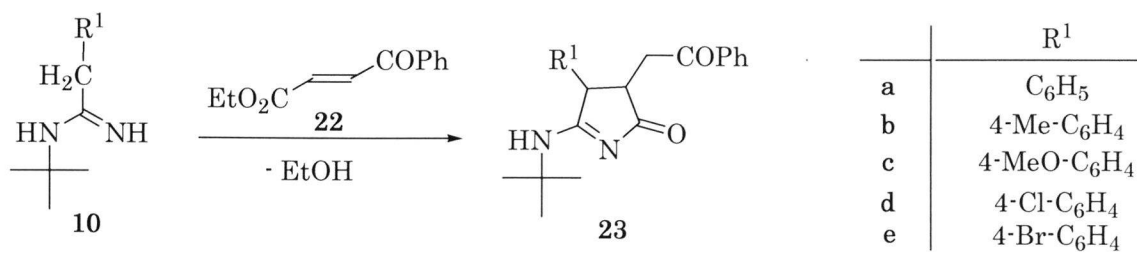


Table 7 Synthesis of 3,4-Dihydropyrrol-2-ones **23**

Compd.	R ¹	R ²	R ³	Reaction		Yield (%)
				Temp. (°C)	Time (h)	
23a	C ₆ H ₅	Me	C ₆ H ₅	120	1	85
23b	4-Me-C ₆ H ₄	Me	C ₆ H ₅	120	2	78
23c	4-MeO-C ₆ H ₄	Me	C ₆ H ₅	120	2	77
23d	4-Cl-C ₆ H ₄	Me	C ₆ H ₅	120	2	77
23e	4-Br-C ₆ H ₄	Me	C ₆ H ₅	120	2	49

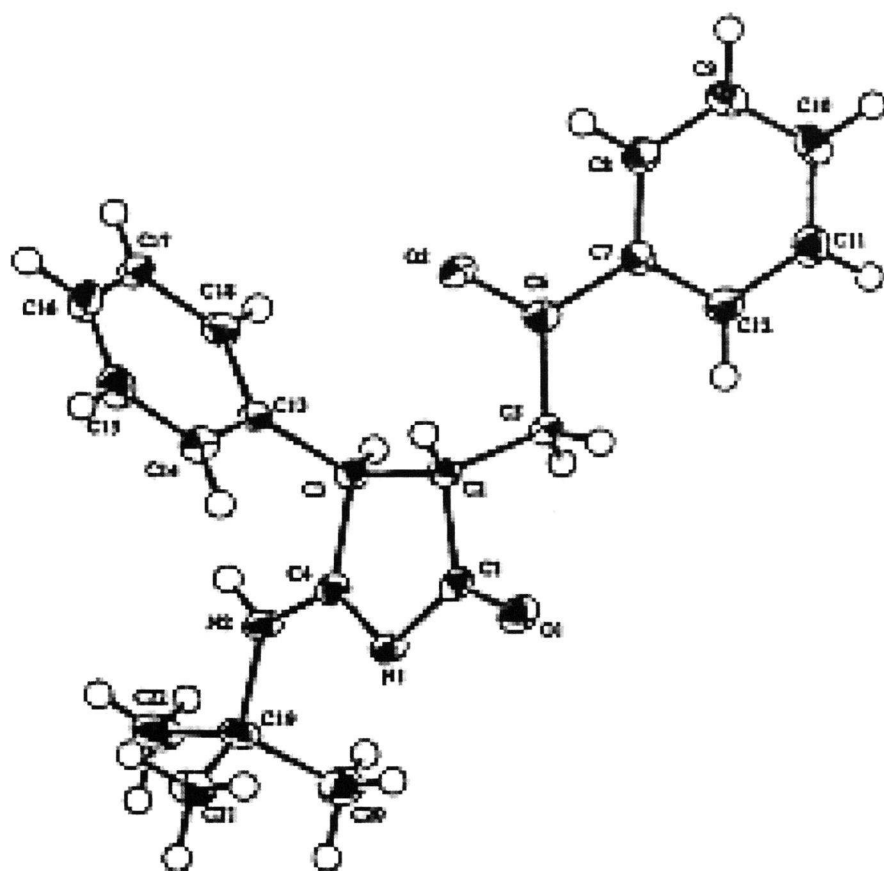


Figure 10 3,4-Dihydropyrrol-2-one 23a

4.3 実 験

融点および沸点は補正していない。IR スペクトルは堀場 FT-720 赤外分光器を用い、記載が無い場合は KBr 錠剤法で測定した。 ^1H -NMR スペクトルは JEOR-EX400 (400MHz) または JEOR-ECX500M (500MHz) 分析装置を用い、TMS を内部標準にし、 CDCl_3 (0.03 % TMS) を溶媒として測定した。マススペクトルは島津 GCMS-QP5050A 分析装置を用い、イオン化電圧 70 eV、直接導入法により測定した。元素分析は Perkin Elmer 2400 II CHN 分析計を用いて測定した。X 線スペクトルによる構造解析は、Rigaku RAXIS-RAPID 解析装置を用い、株式会社リガク X 線研究室において行われた。

N-*t*-ブチルアセトアミジン **10** および *N*-*t*-ブチルベンズアミジン **20** は Cooper と Partridge [8].の方法により調製した。メチルビニルケトン、アクロレイン、クロトンアルデヒド、フェニル 1-プロペニルケトン、カルコンおよびベンゾイルアクリル酸エチルは市販品を使用した。

N-*t*-ブチル-*N'*-(3-オキソブチル)-2-フェニルアセトアミジン **12a** ($\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{Me}$)の合成

N-*t*-ブチルベンジルアミジン **10a** (9.51 g, 50.0 mmol)とメチルビニルケトン **11** ($\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{Me}$; 4.21 g, 60.0 mmol)をモノグリム (50 ml)に溶かし、 50°C で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下 (0.12 Torr)、温度を 50°C 以下に保ちながら、低沸点成分を除去し、*N*-アルキル化生成物 **12a** ($\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{Me}$)の淡黄色液体 12.32 g (収率 95%)を得た。生成物 **12a** は、 ^1H -NMR スペクトル分析により十分な純度であることを確認し、精製しないで実験試料とした。

12a ; IR (液膜): 3406, 1709, 1500, 1450 cm^{-1} ; ^1H -NMR: δ 1.28 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.15 (3H, s, CH_3), 2.58 および 3.45 (それぞれ 2H, t, $J=6.6$ Hz, CH_2), 3.47 (2H, s, CH_2), 3.70 (1H, br s, NH), 7.16-7.31 (5H, m, Ar-H); MS: (CI) m/z 261 (MH+).

元素分析

実験値 : C, 73.74; H, 9.51; N, 11.13.

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ としての計算値 : C, 73.81; H, 9.29; N, 10.76.

N-アルキル化物 **12a** ($R^2=H$, $R^3=Me$) の 2,3-ジヒドロピリジン誘導体 **13a** への変換

N-アルキル化物 **12a** ($R^2=H$, $R^3=Me$; 7.28 g, 30.0 mmol) をジグリム (60 ml) に溶かし、かき混ぜながら 120°C で 2 時間加熱した。反応混合物を減圧蒸留して、アセトアミジン **10a**, 1.71 g (収率 30%) と 2,3-ジヒドロピリジン誘導体 **13a**, 4.41 g (収率 57%) を得た。**11a** および **13a** はいずれも静置し、固化させた。

N-*t*-ブチル-*N'*-(3-オキソブチル)ベンズアミジン(**12a**)の合成

N-*t*-ブチルベンズアミジン **10** (3.53 g, 20.0 mmol) とメチルビニルケトン **11** ($R^2=H$, $R^3=Me$; 1.68 g, 24.0 mmol) をジグリム (40 ml) に溶かし、120°C で 3 時間かき混ぜた。溶媒を減圧蒸留したのち、固体の残留物を酢酸エチルで再結晶して無色プリズム状結晶 4.29 g (収率 87%) の **12a** を得た。**12a**: mp 74-75°C; IR: 3379, 1705, 1631, 1599, 1522, 1442 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$: δ 1.38 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.15 (3H, s, CH_3), 2.52 および 3.29 (それぞれ 2H, t, $J = 6.6$ Hz, CH_2), 3.79 (1H, br s, NH), 7.21-7.37 (5H, m, Ar-H); MS: (CI) m/z 247 (MH^+).

元素分析

実験値: C, 73.06; H, 9.24; N, 11.35.

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ としての計算値: C, 73.13; H, 9.00; N, 11.37.

2,3-ジヒドロピリジン **13**, **14** および **15** の合成

N-*t*-ブチルアセトアミジン **10** (30.0 mmol) とメチルビニルケトン **11** ($R^2=H$, $R^3=Me$)、アクロレイン **11** ($R^2=H$, $R^3=H$) またはクロトンアルデヒド **11** ($R^2=Me$, $R^3=H$) それぞれ (36.0 mmol) をジグリム (60 ml) に溶かし、Table 1 の条件でかき混ぜながら加熱した。減圧蒸留して生成物 **13**, **14** および **15** を得た。生成物は、**15b** を除き固化した。生成物 **13**, **14** および **15** は $^1\text{H-NMR}$ スペクトル分析により十分な純度であることを確認した。分析用試料は酢酸エチルで再結晶し調製した。

6-*t*-ブチルアミノ-4-メチル-5-フェニル-2,3-ジヒドロピリジン(**13a**).

13a は淡黄色の針状結晶として得られた。bp 108-110°C (0.35 Torr); IR: 3429, 1658, 1597, 1512. 1448 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.24 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.68 (3H, s, CH₃), 2.12 および 3.48 (それぞれ 2H, t, *J* = 7.6 Hz, CH₂), 3.50 (1H, br s, NH), 7.11-7.38 (5H, m, Ar-H); MS: (CI) *m/z* 243 (MH⁺).
元素分析

実験値 : C, 79.36; H, 9.28; N, 11.72.

C₁₆H₂₂N₂ としての計算値 : C, 79.29; H, 9.15; N, 11.56.

化合物 **13a** の X 線構造解析

13a を酢酸エチルで再結晶し、構造解析の試料を調製した。
測定は理学 RAXIS RAPID 解析装置で、グラファイト単色光 Cu-Kα(*λ* = 1.54182 Å)照射イメージングプレート検出器を用いておこなった。結晶構造は直説法(SIR97) およびフーリエ変換法(DIRDIFF99)で解析した(Figure 1)。結晶データ : 実験式 C₁₆H₂₂N₂; 化学式量 242.36; 結晶寸法 0.20×0.12×0.07 mm; 結晶系は斜方晶; 格子定数 *a* = 6.588(5) Å, *b* = 7.3586(6) Å, *c* = 30.270(2) Å, *V* = 1438.64(20) Å³; 空間群 P2₁2₁2₁ (#19); *Z* Value 4; *D*_{calc} = 1.119g/cm³; *F*₀₀₀ = 528.00; *μ* (CuKα) = 5.004 cm⁻¹; 反射数 2574; 偏差 : *R*1 (*I* > 2.00 σ(*I*)) = 0.0343, *R* = 0.0406, *wR*2 = 0.0860.

6-*t*-ブチルアミノ-4-メチル-5-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロピリジン(**13b**).

13b は無色の針状結晶として得られた。bp 122-124°C (0.55 Torr); IR: 3427, 1662, 1603, 1510. 1446 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.24 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.67 (3H, s, CH₃), 2.10 および 3.46 (それぞれ 2H, t, *J* = 7.6 Hz, CH₂), 2.37 (3H, s, CH₃), 3.56 (1H, br s, NH), 7.00 および 7.16 (それぞれ 2H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar-H); MS: (CI) *m/z* 257 (MH⁺).

元素分析

実験値 : C, 79.42; H, 9.75; N, 10.98.

C₁₇H₂₄N₂ としての計算値 : C, 79.64; H, 9.43; N, 10.93.

6-*t*-ブチルアミノ-4-メチル-5-(4-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロピリジン(13c).

13c は淡い橙色粉末として得られた。mp 76-77°C; IR: 3431, 1660, 1606, 1510. 1450 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.24 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.68 (3H, s, CH₃), 2.01 および 3.46 (それぞれ 2H, t, *J* = 7.7 Hz, CH₂), 3.55 (1H, br s, NH), 3.83 (3H, s, CH₃O), 6.90 および 7.04 (それぞれ 2H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar-H); MS: (CI) *m/z* 273 (MH⁺).

元素分析

実験値 : C, 74.75; H, 8.88; N, 10.10.

C₁₇H₂₄N₂O としての計算値 : C, 74.96; H, 8.88; N, 10.28.

6-*t*-ブチルアミノ-5-(4-クロロフェニル)-4-メチル-2,3-ジヒドロピリジン(13d).

13d は無色の針状結晶として得られた。mp 113-114°C.; IR: 3429, 1660, 1604, 1510. 1489, 1448 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.24 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.67 (3H, s, CH₃), 2.11 および 3.46 (それぞれ 2H, t, *J* = 7.6 Hz, CH₂), 3.38 (1H, br s, NH), 7.07 および 7.35 (それぞれ 2H, d, *J* = 8.3 Hz, Ar-H); MS: (CI) *m/z* 277 (MH⁺)

元素分析

実験値 : C, 69.51; H, 7.84; N, 10.08.

C₁₆H₂₁ClN₂ としての計算値 : C, 69.43; H, 7.65; N, 10.12.

5-(4-ブロモフェニル)-6-*t*-ブチルアミノ-4-メチル-2,3-ジヒドロピリジン(13e)

13e は白色粉末として得られた。mp 124-125°C.; IR: 3427, 1660, 1603, 1510. 1445, 1448 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.25 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.67 (3H, s,

CH₃), 2.11 および 3.46 (それぞれ 2H, t, $J = 7.6$ Hz, CH₂), 3.37 (1H, br s, NH), 7.01 および 7.50 (それぞれ 2H, d, $J = 8.3$ Hz, Ar-H); MS: (CI) m/z 321 および 323 (MH⁺).

元素分析

実験値 : C, 59.94; H, 6.62; N, 8.70.

C₁₆H₂₁BrN₂ としての計算値 : C, 59.82; H, 6.59; N, 8.72.

6-*t*-ブチルアミノ-5-フェニル-2,3-ジヒドロピリジン(14a).

14a は白色粉末として得られた。mp 42-43°C; bp 112-114°C (0.40 Torr); IR: 3433, 1647, 1591, 1508. 1450 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.32 (9H, s, C(CH₃)₃), 2.15 (2H, td, $J = 7.6, 4.6$ Hz, CH₂), 3.45 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, CH₂), 3.77 (1H, br s, NH), 6.37 (1H, t, $J = 4.6$ Hz, CH), 7.26-7.36 (5H, m, Ar-H); MS: (CI) m/z 229 (MH⁺).

元素分析

実験値 : C, 78.68; H, 9.05; N, 12.17.

C₁₅H₂₀N₂ としての計算値 : C, 78.90; H, 8.83; N, 12.27.

6-*t*-ブチルアミノ-5-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロピリジン(14b).

14b は無色液体として得られた。bp 117-119°C (0.70 Torr); IR (液膜) 3437, 1649, 1591, 1589, 1510. 1450 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.32 (9H, s, C(CH₃)₃), 2.13 (2H, td, $J = 7.6, 4.6$ Hz, CH₂), 2.36 (3H, s, CH₃), 3.44 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, CH₂), 3.82 (1H, br s, NH), 6.34 (1H, t, $J = 4.6$ Hz, CH), 7.15 (5H, s, Ar-H); MS: (CI) m/z 229 (MH⁺).

元素分析

実験値 : C, 78.95; H, 9.19; N, 11.28.

C₁₆H₂₂N₂ としての計算値 : C, 79.20; H, 9.15; N, 11.56.

6-*t*-ブチルアミノ-5-(4-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロピリジン(14c).

14c は淡い橙色粉末として得られた。mp 76.5-77.5°C; bp 146-148°C (1.10 Torr); IR: 3442, 1649, 1608, 1591.1508, 1466 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.33 (9H, s, C(CH₃)₃), 2.13 (2H, td, $J = 7.6, 4.6$ Hz, CH₂), 3.44 (2H, t, $J = 7.6,$

CH₂) 3.81 (1H, br s, NH), 3.83 (3H, s, CH₃O), 6.32, (1H, t, $J = 4.6$ Hz, CH), 6.89 および 7.19 (それぞれ 2H, d, $J = 8.5$ Hz, Ar-H); MS: (CI) m/z 259 (MH⁺).

元素分析

実験値 : C, 74.03; H, 8.90; N, 10.75.

C₁₆H₂₂N₂O としての計算値 : C, 74.38; H, 8.58; N, 10.84.

6-*t*-ブチルアミノ-5-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロピリジン(14d).

14d は無色針状結晶として得られた。mp 67.5-68.5°C; bp 145-148°C (1.70 Torr); IR: 3438, 1651, 1597, 1508, 1483, 1448 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.32 (9H, s, C(CH₃)₃), 2.14 (2H, td, $J = 7.6, 4.6$ Hz, CH₂), 3.44 (2H, t, $J = 7.6$, CH₂), 3.64 (1H, br s, NH), 6.36, (1H, t, $J = 4.6$ Hz, CH), 7.20 および 7.32 (それぞれ 2H, d, $J = 8.4$ Hz, Ar-H); MS: (CI) m/z 263 (MH⁺).

元素分析

実験値 : C, 68.79; H, 7.55; N, 10.79.

C₁₅H₁₉ClN₂ としての計算値 : C, 68.56; H, 7.29; N, 10.66.

5-(4-ブロモフェニル)-6-*t*-ブチルアミノ-2,3-ジヒドロピリジン(14e).

14e は白色粉末として得られた。mp 79-80°C; IR: 3433, 1655, 1637, 1597, 1572, 1514, 1481, 1446 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.32 (9H, s, C(CH₃)₃), 2.14 (2H, td, $J = 7.6, 4.6$ Hz, CH₂), 3.44 (2H, t, $J = 7.6$, CH₂), 3.64 (1H, br s, NH), 6.37, (1H, t, $J = 4.6$ Hz, CH), 7.14 および 7.48 (それぞれ 2H, d, $J = 8.3$ Hz, Ar-H); MS: (CI) m/z 307 および 309 (MH⁺).

元素分析

実験値 : C, 58.83; H, 6.28; N, 9.24.

C₁₅H₁₉BrN₂ としての計算値 : C, 58.64; H, 6.23; N, 9.12.

6-*t*-ブチルアミノ-2-メチル-5-フェニル-2,3-ジヒドロピリジン(15a).

15a は無色針状結晶として得られた。mp 43.5-44.5°C; bp 107-110°C (1.00 Torr); IR: 3438, 1649, 1591, 1506, 1483, 1448 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.25

(3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH₃), 1.33 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.87 (1H, ddd, $J = 16.8$, 11.6, 3.7 Hz, CH₂), 2.23 (1H, ddd, $J = 16.8$, 5.6, 5.6 Hz, CH₂), 3.50 (1H, m, CH₃CH), 3.66 (1H, br s, NH), 6.24, (1H, dd, $J = 5.6$, 3.7 Hz, CH), 7.23-7.34 (5H, m, Ar-H); MS: (CI) m/z 243 (MH⁺).

元素分析

実験値 : C, 79.25; H, 9.39; N, 11.58.

C₁₆H₂₂N₂ としての計算値 : C, 79.29; H, 9.15; N, 11.56.

6-*t*-ブチルアミノ-2-メチル-5-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロピリジン (15b).

15b は淡黄色針状結晶として得られた。mp 54-55°C; bp 115-117°C (0.45 Torr); IR: 3437, 1651, 1593, 1506, 1448 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.24 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, CH₃), 1.33 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.86 (1H, ddd, $J = 16.8$, 11.5, 3.7 Hz, CH₂), 2.23 (1H, ddd, $J = 16.8$, 5.6, 5.6 Hz, CH₂), 2.35 (3H, s, CH₃) 3.49 (1H, m, CH₃CH), 3.70 (1H, br s, NH), 6.22, (1H, dd, $J = 5.6$, 3.7 Hz, CH), 7.14 (5H, s, Ar-H); MS: (CI) m/z 257 (MH⁺).

元素分析

実験値 : C, 79.79; H, 9.53; N, 10.68.

C₁₇H₂₄N₂ としての計算値 : C, 79.64; H, 9.43; N, 10.93.

6-*t*-ブチルアミノ-5-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロピリジン (15c).

15c は橙色針状結晶として得られた。mp 65-67°C; bp 138-140°C (1.10 Torr); IR: 3406, 1645, 1608, 1583, 1508, 1442 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.24 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, CH₃), 1.33 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.86 (1H, ddd, $J = 16.8$, 11.7, 3.7 Hz, CH₂), 2.23 (1H, ddd, $J = 16.8$, 5.6, 5.6 Hz, CH₂), 3.49 (1H, m, CH₃CH), 3.70 (1H, br s, NH), 3.82 (3H, s, CH₃O), 6.19, (1H, dd, $J = 5.6$, 3.7 Hz, CH), 6.88 および 7.18 (それぞれ 2H, d, $J = 8.8$ Hz, Ar-H); MS: (CI) m/z 273 (MH⁺).

元素分析

実験値 : C, 74.93; H, 9.04; N, 10.34.

C₁₇H₂₄N₂O としての計算値 : C, 74.96; H, 8.88; N, 10.28.

6-*t*-ブチルアミノ-5-(4-クロロフェニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロピリジン
(15d).

15d は無色針状結晶として得られた。mp 66-67°C; bp 125-127°C (0.40 Torr); IR: 3442, 1647, 1587, 1508, 1489, 1448 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.24 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CH₃), 1.33 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.87 (1H, ddd, *J* = 16.6, 11.5, 3.4 Hz, CH₂), 2.24 (1H, ddd, *J* = 16.6, 5.7, 5.7 Hz, CH₂), 3.49 (1H, m, CH₃CH), 3.55 (1H, br s, NH), 6.25, (1H, dd, *J* = 5.7, 3.4 Hz, CH), 7.20 および 7.31 (それぞれ 2H, d, *J* = 8.6 Hz, Ar-H); MS: (CI) *m/z* 257 (MH⁺).

元素分析

実験値 : C, 69.69; H, 7.65; N, 10.12.

C₁₆H₂₁ClN₂ としての計算値 : C, 69.43; H, 9.43; N, 10.24.

5-(4-ブロモフェニル)-6-*t*-ブチルアミノ-2-メチル-2,3-ジヒドロピリジン
(15e).

15e は無色針状結晶として得られた。mp 82-83°C; bp 137-139°C (0.45 Torr); IR: 3440, 1645, 1587, 1510, 1485, 1450 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.24 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CH₃), 1.33 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.86 (1H, ddd, *J* = 16.6, 11.5, 3.4 Hz, CH₂), 2.24 (1H, ddd, *J* = 16.6, 5.7, 5.7 Hz, CH₂), 3.48 (1H, m, CH₃CH), 3.55 (1H, br s, NH), 6.26, (1H, dd, *J* = 5.7, 3.4 Hz, CH), 7.14 および 7.47 (それぞれ 2H, d, *J* = 8.6 Hz, Ar-H); MS: (CI) *m/z* 321 および 323 (MH⁺).

元素分析

実験値 : C, 59.90; H, 7.65; N, 10.12.

C₁₆H₂₁ClN₂ としての計算値 : C, 69.43; H, 9.43; N, 10.24.

3,4-ジヒドロピリジン **17** の合成

N-*t*-ブチルアセトアミジン **10** (20.0mmol)とフェニル 1-プロペニルケトン **11** ($R^2=Me$, $R^3=Ph$; 24.0 mmol) をジグリム (40 ml) に溶かし、150°C で 3 時間かき混ぜながら加熱した。減圧蒸留して溶媒を除去したのち、生成した結晶をろ過し、少量の酢酸エチルで洗浄して **17** を得た。**17** は 1H -NMR スペクトル分析により十分な純度であることを確認した。分析用試料は酢酸エチルで再結晶し調製した。

2-*t*-ブチルアミノ-4-メチル-3,6-ジフェニル-3,4-ジヒドロピリジン (**17a**).

17a は無色針状結晶として得られた。mp 106.5-107.5°C; IR: 3425, 1610, 1587, 1520, 1493, 1442 cm^{-1} ; 1H -NMR: δ 1.00 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, CH_3), 1.42 (9H, s, $C(CH_3)_3$), 2.64 (1H, dqd, $J = 9.7, 6.9, 4.0$ Hz, CH), 2.97 (1H, d, $J = 9.8$, Hz, CH), 4.01 (1H, br s, NH), 5.61, (1H, d, $J = 4.0$, Hz, CH), 7.17-7.36 および 7.84-7.87 (10H, m, Ar-H); MS: (CI) m/z 319 (MH^+).

元素分析

実験値 : C, 82.87; H, 8.24; N, 8.72.

$C_{22}H_{26}N_2$ としての計算値 : C, 82.97; H, 8.23; N, 8.80.

2-*t*-ブチルアミノ-4-メチル-3-(4-メチルフェニル)-6-フェニル-3,4-ジヒドロピリジン (**17b**).

17b は無色針状結晶として得られた。mp 138-140°C; IR: 3423, 1637, 1593, 1513, 1491, 1446 cm^{-1} ; 1H -NMR: δ 0.99 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, CH_3), 1.42 (9H, s, $C(CH_3)_3$), 2.33 (3H, s, CH_3), 2.61 (1H, dqd, $J = 10.3, 6.9, 4.0$ Hz, CH), 2.93 (1H, d, $J = 10.3$, Hz, CH), 4.05 (1H, br s, NH), 5.60 (1H, d, $J = 4.0$ Hz, CH), 7.06-7.35 および 7.85-7.87 (9H, m, , Ar-H); MS: (CI) m/z 333 (MH^+).

元素分析

実験値 : C, 83.48; H, 8.50; N, 8.60.

$C_{23}H_{28}N_2$ としての計算値 : C, 83.09; H, 8.49; N, 8.48.

2-*t*-ブチルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-6-フェニル-3,4-ジヒドロピリジン(17c).

17c は淡黄色針状結晶として得られた。mp 144.5-145.5°C; IR: 3417, 1608, 1585, 1510, 1492, 1448 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 0.98 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CH₃), 1.42 (9H, s, C(CH₃)₃), 2.60 (1H, dqd, *J* = 10.3, 6.9, 4.0 Hz, CH), 2.93 (1H, d, *J* = 10.3, Hz, CH), 3.78 (3H, s, CH₃O), 4.06 (1H, br s, NH), 5.61 (1H, d, *J* = 4.0 Hz, CH), 6.87-7.35 および 7.85-7.87 (9H, m, , Ar-H); MS: (CI) m/z 349 (MH⁺).

元素分析

実験値 : C, 79.58; H, 8.20; N, 8.20.

C₂₃H₂₈N₂O としての計算値 : C, 79.27; H, 8.10; N, 8.04.

2-*t*-ブチルアミノ-3-(4-クロロフェニル)-4-メチル-6-フェニル-3,4-ジヒドロピリジン(17d).

17d は無色針状結晶として得られた。mp 158-160°C; IR: 3425, 1655, 1591, 1513, 1485, 1446 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.01 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CH₃), 1.44 (9H, s, C(CH₃)₃), 2.55 (1H, dqd, *J* = 8.6, 6.9, 4.0 Hz, CH), 2.94 (1H, d, *J* = 8.6, Hz, CH), 3.99 (1H, br s, NH), 5.58 (1H, d, *J* = 4.6 Hz, CH), 7.09-7.36 および 7.83-7.85 (9H, m, Ar-H); MS: (CI) m/z 353 (MH⁺).

元素分析

実験値 : C, 74.56; H, 7.03; N, 8.05.

C₂₂H₂₅ClN₂ としての計算値 : C, 74.88; H, 7.14; N, 7.94.

3-(4-ブロモフェニル)-2-*t*-ブチルアミノ-4-メチル-6-フェニル-3,4-ジヒドロピリジン(17e).

16e は無色針状結晶として得られた。mp 162-164°C; IR: 3425, 1655, 1593, 1512, 1481, 1446 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.01 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CH₃), 1.44 (9H, s, C(CH₃)₃), 2.54 (1H, dqd, *J* = 8.6, 6.9, 4.6 Hz, CH), 2.92 (1H, d, *J* = 8.6, Hz, CH), 3.99 (1H, br s, NH), 5.58 (1H, d, *J* = 4.6 Hz, CH), 7.04-7.44 および 7.83-7.85 (9H, m, Ar-H); MS: (CI) m/z 399 (MH⁺).

元素分析

実験値 : C, 66.14; H, 6.05; N, 7.09.

C₂₂H₂₅BrN₂ としての計算値 : C, 66.50; H, 6.34; N, 7.05.

3,4-ジヒドロピリジン 18 の合成

N-*t*-ブチルアセトアミジン 10 (30.0mmol)とベンザルアセトン 11 (R²=Ph, R³=Me; 33.0 mmol) をジグリム (60 ml)に溶かし、Table 6 に記載したように 150°C で 3 または 4 時間かき混ぜながら加熱した。減圧蒸留して溶媒を除去し、さらに減圧蒸留して 18 を得た。18c, 18d および 18e は静置し固化させた。18 は ¹H-NMR スペクトル分析により十分な純度であることを確認した。18c, 18d および 18e は分析用試料として酢酸エチルで再結晶した。

2-*t*-ブチルアミノ-6-メチル-3,4-ジフェニル-3,4-ジヒドロピリジン(18a).

18a は淡黄色液体として得られた。bp 150-153°C; IR (液膜): 3429, 1637, 1595, 1516, 1452 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.35 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.98 (3H, d, *J* = 1.2 Hz, CH₃), 3.21(1H, d, *J* = 6.1 Hz, CH), 3.41 (1H, dd, *J* = 6.1, 4.9, Hz, CH), 3.89 (1H, br s, NH), 4.86, (1H, dq, *J* = 4.9, 1.2 Hz, CH), 7.14-7.29 (10H, m, Ar-H); MS: (CI) *m/z* 319 (MH⁺).

元素分析

実験値 : C, 83.34; H, 8.22; N, 8.97.

C₂₂H₂₆N₂ としての計算値 : C, 82.97; H, 8.23; N, 8.80.

2-*t*-ブチルアミノ-6-メチル-3-(4-メチルフェニル)-4-フェニル-3,4-ジヒドロピリジン(18b).

18b は淡黄色液体として得られた。bp 172-176°C (0.70 Torr); IR (液膜): 3425, 1639, 1595, 1514, 1450 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.34 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.98 (3H, d, *J* = 1.1 Hz, CH₃), 2.30 (3H, s, CH₃), 3.18 (1H, d, *J* = 6.3 Hz, CH), 3.38 (1H, dd, *J* = 6.3, 5.2 Hz, CH), 3.92 (1H, br s, NH), 4.85, (1H,

dq, $J = 5.2, 1.1$ Hz, CH), 7.03-7.22 (9H, m, Ar-H); MS: (CI) m/z 333 (MH⁺).

元素分析

実験値 : C, 83.07; H, 8.49; N, 8.42.

C₂₃H₂₈N₂ としての計算値 : C, 83.09; H, 8.49; N, 8.43.

2-*t*-ブチルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-4-フェニル-3,4-ジヒドロピリジン(18c).

18c は無色針状結晶として得られた。mp 143.5-144.5°C, bp 180-183°C (0.30 Torr); IR: 3415, 1637, 1589, 1529, 1508, 1452 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.35 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.99 (3H, dd, $J = 1.4, 1.3$ Hz, CH₃), 3.18 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, CH), 3.39 (1H, ddq, $J = 6.8, 4.7, 1.4$ Hz, CH), 3.78 (3H, s, CH₃O), 3.94 (1H, br s, NH), 4.88, (1H, dq, $J = 4.7, 1.3$ Hz, CH), 6.81 および 7.05 (それぞれ 2H, d, $J = 8.6$ Hz, Ar-H), 7.13-7.25 (5H, m, Ar-H); MS: (CI) m/z 349 (MH⁺).

元素分析

実験値 : C, 79.17; H, 8.16; N, 7.94.

C₂₃H₂₈N₂O としての計算値 : C, 79.27; H, 8.10; N, 8.04.

2-*t*-ブチルアミノ-3-(4-クロロフェニル)-6-メチル-4-フェニル-3,4-ジヒドロピリジン(18d).

18d は無色針状結晶として得られた。mp 96-98°C, bp. 176-179°C (0.50 Torr); IR: 3444, 1637, 1593, 1522, 1487, 1452 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.36 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.99 (3H, dd, $J = 1.4, 1.3$ Hz, CH₃), 3.17 (1H, d, $J = 5.7$ Hz, CH), 3.35 (1H, ddq, $J = 5.7, 5.0, 1.4$ Hz, CH), 3.88 (1H, br s, NH), 4.87, (1H, dq, $J = 5.0, 1.3$ Hz, CH), 7.08-7.25 (9H, m, Ar-H); MS: (CI) m/z 353 (MH⁺).

元素分析

実験値 : C, 75.01; H, 7.18; N, 7.83.

C₂₂H₂₅ClN₂ としての計算値 : C, 74.88; H, 7.14; N, 7.94.

3-(4-ブロモフェニル)-2-*t*-ブチルアミノ-6-メチル-4-フェニル-3,4-ジヒドロピリジン(**18e**).

18e は無色針状結晶として得られた。mp 113-115°C, bp. 187-190°C (0.40 Torr); IR: 3440, 1637, 1593, 1522, 1483, 1450 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.36 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.98 (3H, dd, *J* = 1.4, 1.3 Hz, CH₃), 3.15 (1H, d, *J* = 5.4 Hz, CH), 3.34 (1H, ddq, *J* = 5.4, 5.0, 1.4 Hz, CH), 3.88 (1H, br s, NH), 4.86, (1H, dq, *J* = 5.0, 1.3 Hz, CH), 7.03 および 7.40 (それぞれ 2H, d, *J* = 8.6 Hz, Ar-H), 7.14-7.26 (5H, m, Ar-H); MS: (CI) *m/z* 399 (MH⁺).
元素分析

実験値 : C, 75.01; H, 7.18; N, 7.83.

C₂₂H₂₅CIN₂ としての計算値 : C, 74.88; H, 7.14; N, 7.94.

3,4-ジヒドロピリジン **19** の合成

N-*t*-ブチルアセトアミジン **10** (20.0mmol)とベンザルアセトン **11** (R² = Ph, R³ = Ph; 20.0 mmol) をジグリム (40 ml)に溶かし、Table 6 に記載したように 150°C で 3 または 4 時間かき混ぜながら加熱した。減圧蒸留して溶媒を除去し、残留物を酢酸エチルで再結晶して **19** を得た。**19** は ¹H-NMR スペクトル分析により十分な純度であることを確認した。分析用試料として、さらに酢酸エチルで再結晶した。

2-*t*-ブチルアミノ-3,4,6-トリフェニル-3,4-ジヒドロピリジン(**19a**).

19a は白色粉末として得られた。mp 124-125°C; IR: 3245, 1587, 1510, 1491, 1450 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.44, (9H, s, C(CH₃)₃), 3.34 (1H, d, *J* = 5.8 Hz, CH), 3.65, (1H, dd, *J* = 5.8, 5.4 Hz, CH), 4.10 (1H, br s, NH), 5.72 (1H, d, *J* = 5.4 Hz, CH), 7.18-7.39 および 7.91-7.93, (15H, m, Ar-H); MS: (CI) *m/z* 381(MH⁺).

元素分析

実測値 : C, 84.88; H, 7.59; N, 7.33.

C₂₇H₂₈N₂ としての計算値 : C, 85.22; H, 7.42; N, 7.36.

2-*t*-ブチルアミノ-3-(4-メチルフェニル)-4,6-ジフェニル-3,4-ジヒドロピリジン(19b).

19b は白色粉末として得られた。mp 122-123°C; IR: 3421, 1583, 1516, 1493, 1446 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$: δ 1.44 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.29 (3H, s, CH_3), 3.30 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, CH), 3.63 (1H, dd, $J = 5.1$ Hz, CH), 7.02-7.38 および 7.91-7.93 (14H, m, Ar-H); MS (CI) m/z 395 (MH^+).

元素分析

実測値 : C, 85.52; H, 7.75; N, 7.13.

$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2$ としての計算値 : C, 85.24; H, 7.66; N, 7.10.

2-*t*-ブチルアミノ-(4-メトキシフェニル)-4,6-ジフェニル-3,4-ジヒドロピリジン(19c).

19c は淡黄色粉末として得られた。mp 140-141°C; IR: 3421, 1610, 1587, 1512, 1491, 1444 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$: δ 1.44 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.30 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, CH), 3.62 (1H, dd, $J = 6.3, 5.1$ Hz, CH), 3.76 (3H, s, CH_3O), 4.12 (1H, br s, NH), 5.73 (1H, d, $J = 5.1$ Hz, CH) 6.80 および 7.10 (それぞれ 2H, d, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 7.18-7.39 および 7.91-7.93 (10H, m, Ar-H); MS (CI) m/z 411 (MH^+).

元素分析

実測値 : C, 81.78; H, 7.56; N, 7.16.

$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$ としての計算値 : C, 81.91; H, 7.36; N, 6.82.

2-*t*-ブチルアミノ-3-(4-クロロフェニル)-4,6-ジフェニル-3,4-ジヒドロピリジン(19d).

19d は白色針状結晶として得られた。mp 151-152°C; IR 3429, 1581, 1518, 1491, 1446 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$: δ 1.44 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.29 (1H, d, $J = 4.6$ Hz, CH), 3.58 (1H, dd, $J = 5.7, 4.6$ Hz, CH), 4.06 (1H, br s, NH), 5.70 (1H, d, $J = 5.7$ Hz, CH), 7.11-7.38 および 7.90-7.92 (14H, m, Ar-H); MS (CI) m/z 415 (MH^+).

元素分析

実測値 : C, 78.15; H, 6.51; N, 6.81.

C₂₇H₂₇CIN₂ としての計算値 : C, 78.15; H, 6.56; N, 6.75.

3-(4-ブロモフェニル)-2-*t*-ブチルアミノ-4,6-ジフェニル-3,4-ジヒドロピリジン(**19e**).

19e は無色針状結晶として得られた。mp 159-160°C; IR: 3429, 1581, 1517, 1491, 1446 cm⁻¹; ¹H-NMR; δ 1.44 (9H, s, C(CH₃)₃), 3.27 (1H, d, *J* = 4.6 Hz, CH), 3.57 (1H, dd, *J* = 5.7, 4.6 Hz, CH), 4.06 (1H, br s, NH), 5.70 (1H, dd, *J* = 5.7 Hz, CH), 7.05-7.39 および 7.89-7.91 (14H, m, Ar-H); MS (CI) *m/z* 459 および 461 (MH⁺).

元素分析

実測値 : C, 70.93; H, 5.96; N, 6.18.

C₂₇H₂₇BrN₂ としての計算値 : C, 70.59; H, 5.92; N, 6.10.

3,4-ジヒドロピロール-2-オン **23** の合成

N-*t*-ブチルアセトアミジン **10** (20.0 mmol)と 3-ベンゾイル酢酸エチル **22** (24.0 mmol) をジグリム (40 ml)に溶かし、Table 7 に記載したように 120°C で 1 または 2 時間かき混ぜながら加熱した。減圧蒸留して溶媒を除去し、残留物をろ過して酢酸エチルで洗浄し **23** を得た。ろ液と洗浄液を合わせて濃縮し、残留物を酢酸エチルで再結晶して **23** を回収した。**23** は ¹H-NMR スペクトル分析により十分な純度であることを確認した。分析用試料として、さらに酢酸エチルで再結晶し調製した。

5-*t*-ブチルアミノ-3-(2-オキシプロピル)-4-フェニル-3,4-ジヒドロピロール-2-オン(**23a**).

23a は白色粉末として得られた。mp 232-233°C; IR: 3296, 1712, 1678, 1572, 1545, 1450 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.42 (9H, s, C(CH₃)₃), 3.02 (1H, ddd, *J* = 8.6, 5.1, 3.4 Hz, CH), 3.29 (1H, dd, *J* = 17.6, 8.6 Hz, CH₂), 3.68 (1H, dd, *J* = 17.6, 3.4 Hz, CH₂), 3.91 (1H, d, *J* = 5.1 Hz, CH), 5.03 (1H, br s,

NH), 7.12-7.56 および 7.89-7.92 (10H, m, Ar-H); MS (CI) m/z 349 (MH⁺).

元素分析

実測値 : C, 75.77; H, 7.03; N, 8.07.

C₂₂H₂₄N₂O₂ としての計算値 : C, 75.83; H, 6.94; N, 8.04.

化合物 **23a** の X 線構造解析

23a を酢酸エチルで再結晶し、構造解析の試料を調製した。

測定は Rigaku RAXIS RAPID 解析装置で、グラファイト単色光 Mo-K α ($\lambda = 1.54182 \text{ \AA}$) 照射イメージングプレート検出器を用いて行なった。結晶構造は直説法 (SIR97) およびフーリエ変換法 (DIRDIF99) で解析した (Figure 2)。結晶データ : 実験式 C₂₂H₂₄N₂O₂ ; 化学式量 348.44 ; 結晶寸法 0.20 × 0.10 × 0.10 mm ; 結晶系は単斜晶 ; 格子定数 $a = 13.6524(4) \text{ \AA}$, $b = 8.3703(3) \text{ \AA}$, $c = 16.3741(6) \text{ \AA}$, $\beta = 97.8278(8)^\circ$; $V = 1853.7(1) \text{ \AA}^3$; 空間群 P2₁/n (#14) ; Z Value 4 ; $D_{\text{calc}} = 1.248 \text{ g/cm}^3$; $F_{000} = 744.00$; $\mu (\text{MoK}\alpha) = 0.80 \text{ cm}^{-1}$; 反射数 21960 ; 偏差 : $R1 = 0.043$, $R = 0.074$, $wR = 0.054$.

5-*t*-ブチルアミノ-4-(4-メチルフェニル)-3-(2-オキソプロピル)-3,4-ジヒドロピロール-2-オン (**23b**).

23b は淡黄色粉末として得られた。mp 212-213°C; IR: 3332, 1720, 1680, 1562, 1543, 1514, 1450 cm^{-1} ; ¹H-NMR: δ 1.42 (9H, s, C(CH₃)₃), 2.34 (3H, s, CH₃), 3.00 (1H, ddd, $J = 8.6, 5.2, 3.4 \text{ Hz}$, CH₂), 3.28 (1H, dd, $J = 17.7, 8.6 \text{ Hz}$, CH₂), 3.65 (1H, dd, $J = 17.7, 3.4 \text{ Hz}$, CH₂), 3.87 (1H, d, $J = 5.2 \text{ Hz}$, CH), 5.03 (1H, br s, NH), 7.01 および 7.16 (それぞれ 2H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ar-H), 7.40-7.90 (5H, m, Ar-H); ms: (CI) m/z 363 (MH⁺).

元素分析

実測値 : C, 75.94; H, 7.41; N, 7.75.

C₂₂H₂₆N₂O₂ としての計算値 : C, 76.21; H, 7.23; N, 7.73.

5-*t*-ブチルアミノ-4-(4-メトキシフェニル)-3-(2-オキソプロピル)-3,4-ジヒドロピロール-2-オン(**23c**).

23c は淡黄色粉末として得られた。mp 201-203°C; IR: 3334, 1720, 1678, 1562, 1541, 1512, 1448 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.42 (9H, s, C(CH₃)₃), 2.98 (1H, ddd, *J*=8.7, 5.1, 3.5 Hz, CH), 3.26 (1H, dd, *J*=17.5, 8.7 Hz, CH₂), 3.67 (1H, dd, *J*=17.5, 3.5 Hz, CH₂), 3.81 (3H, s, CH₃O), 3.85 (1H, d, *J*=5.1 Hz, CH), 5.02 (1H, br s, NH), 6.88 および 7.04 (それぞれ 2H, d, *J*=8.7 Hz, Ar-H), 7.40-7.91 (5H, m, Ar-H); ms (CI) *m/z* 379 (MH⁺).

元素分析

実測値 : C, 72.83; H, 6.91; N, 7.46.

C₂₃H₂₆N₂O₃ としての計算値 : C, 72.99; H, 6.92; N, 7.40.

5-*t*-ブチルアミノ-4-(4-クロロフェニル)-3-(2-オキソプロピル)-3,4-ジヒドロピロール-2-オン(**23d**).

23d は淡黄色粉末として得られた。mp 152-153°C; IR: 3327, 1722, 1672, 1562, 1547, 1491, 1450 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.43 (9H, s, C(CH₃)₃), 2.96 (1H, ddd, *J*=9.3, 4.9, 3.2 Hz, CH), 3.24 (1H, dd, *J*=17.6, 9.3 Hz, CH₂), 3.71 (1H, dd, *J*=17.6, 3.2 Hz, CH₂), 3.86 (1H, d, *J*=4.9 Hz, CH), 5.03 (1H, br s, NH), 7.09 および 7.35 (それぞれ 2H, d, *J*=8.3 Hz, Ar-H), 7.41-7.91 (5H, m, Ar-H); ms (CI) *m/z* 383 (MH⁺).

元素分析

実測値 : C, 69.26; H, 6.12; N, 7.31.

C₂₂H₂₃ClN₂O₂ としての計算値 : C, 69.01; H, 6.05; N, 7.32.

4-(4-クロロフェニル)-5-*t*-ブチルアミノ-3-(2-オキソプロピル)-3,4-ジヒドロピロール-2-オン(**23e**).

23e は白色粉末として得られた。mp 185-187°C; IR: 3232, 1701, 1689, 1585, 1535, 1479, 1448 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.43 (9H, s, C(CH₃)₃), 2.96 (1H, ddd, *J*=9.2, 4.9, 3.3 Hz, CH), 3.24 (1H, dd, *J*=17.7, 9.2 Hz, CH₂), 3.70 (1H, dd, *J*=17.7, 3.3 Hz, CH₂), 3.85 (1H, d, *J*=4.9 Hz, CH), 5.04 (1H, br

s, NH), 7.03 および 7.50 (それぞれ 2H, d, $J = 8.5$ Hz, Ar-H), 7.41-7.92 (5H, m, Ar-H); MS (CI) m/z 427 and 429 (MH⁺).

元素分析

実測値 : C, 61.88; H, 5.40; N, 6.53.

C₂₂H₂₃BrN₂O₂2 としての計算値 : C, 61.83; H, 5.42; N, 6.56.

4. 4 まとめ

窒素原子上にかさ高い *t*-ブチル基をもつ一置換アセトアミジン **10** は、メチルビニルケトン **11** ($R^2=H$, $R^3=Me$)、アクロレイン **11** ($R^2=H$, $R^3=H$) およびクロトンアルデヒド **11** ($R^2=Me$, $R^3=H$)との反応において、そのイミノ窒素上での反応による *N*-アルキル化物 **12** を生成し、*N,N'*-二置換アミジンである *N*-アルキル化物 **12** は、その *N,C*-互変異性体エン-1,1-ジアミンとして *C*-アルキル化したのち環化した生成物 2,3-ジヒドロピリジン誘導体 **13**, **14** および **15** を生じた。*N,N'*-互変異性体としての反応物ピリミジン誘導体は生成していない。これらとは逆に、フェニル 1-プロペニルケトン **11** ($R^2=Me$, $R^3=Ph$)、ベンザルアセトン **11** ($R^2=Ph$, $R^3=Me$) およびカルコン **11** ($R^2=Ph$, $R^3=Ph$)はアセトアミジン **10** の *N,C*-互変異性体エン-1,1-ジアミン **10'**との *C*-アルキル化、つづいての環化により 3,4-ジヒドロピリジン誘導体 **17**, **18** および **19** を生成した。3,4-ジヒドロピロール-2-オン誘導体 **23** の生成は、アセトアミジン **10** の *N,C*-互変異性体エン-1,1-ジアミン **10'**が *C*-アルキル化したのち環化したものである。アルデヒドの求電子性がケトンよりも強いことは一般的に知られているが、これらの反応でもその性質による生成物の違いがみられた。

4. 5 文 献

- [1] Boyd, G. V. In The Chemistry of Amidines and Imidates; Patai, S. Ed.; John Willy & Sons: Vol. 2, 1991. pp. 367.
- [2] Ito, K.; Kizuka, Y.; Yuji, H. J. Heterocyclic Chem., 2005, 42, 583.
- [3] Zhuo, J. C.; Molecules, 1999, 320.
- [4] Kashima, C.; Shimizu, M.; Omote, Y. J. Heterocyclic Chem., 1989, 26, 251.
- [5] a) Weis, A. L.; Zamir, D. J. Org. Chem., 1987, 52, 3421; b) Weis, A. L. Synthesis, 1985, 528; c) Weis, A. L.; Frolow, F. J. Org. Chem., 1984, 49, 3635.
- [6] Vais, A. L.; Shyrina, V. M.; Mamaev, V. P. Izv. Sib. Otd. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. Nauk, 1975, 144; Chem. Abstr., 84, 105528r(1976).
- [7] Langlois, M.; Guilloneau, C.; Vo Van, T.; Jolly, R.; Maillard, J. J. Heterocyclic Chem., 1983, 20, 393.
- [8] Cooper, F. C.; Partridge, M. W. in Organic Syntheses, Coll Vol 4, Blatt, A. ed, John Willy and Sons, New York, NY, 1963, p 679.

第 5 章 Retro-Ene 反応を利用した 1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*,3*H*)- ジオン誘導体の新規合成法 ー *N*-*t*-ブチルアミジンと炭酸ジフェニルの反応ー

5.1 緒 言

伊藤ら[1-4]は Retro-Ene 反応を利用した種々の複素環化合物の合成を報告している。それらの反応は、*t*-ブチルイミンがエナミン互変異性体として、 α,β -不飽和カルボニル化合物あるいは 1,3-ジカルボニル化合物との Michael 付加した化合物の生成である。次いで、この付加物の *t*-ブチル基の結合した窒素原子がカルボニル炭素へ求核攻撃して環化し、さらに窒素原子に結合している *t*-ブチル基とカルボニルとの間で Retro-Ene 反応が起こり 2-メチルプロペンが脱離する。

本研究は、*N*-*t*-ブチルアミジン **24** と炭酸ジフェニル **25** の反応による 1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*,3*H*)-ジオン誘導体 **29** の合成において、Retro-Ene 反応による 2-メチルプロペンの脱離およびベンズニトリルの脱離を伴い環縮小反応が起こる特異な反応である。

5.2 結果と考察

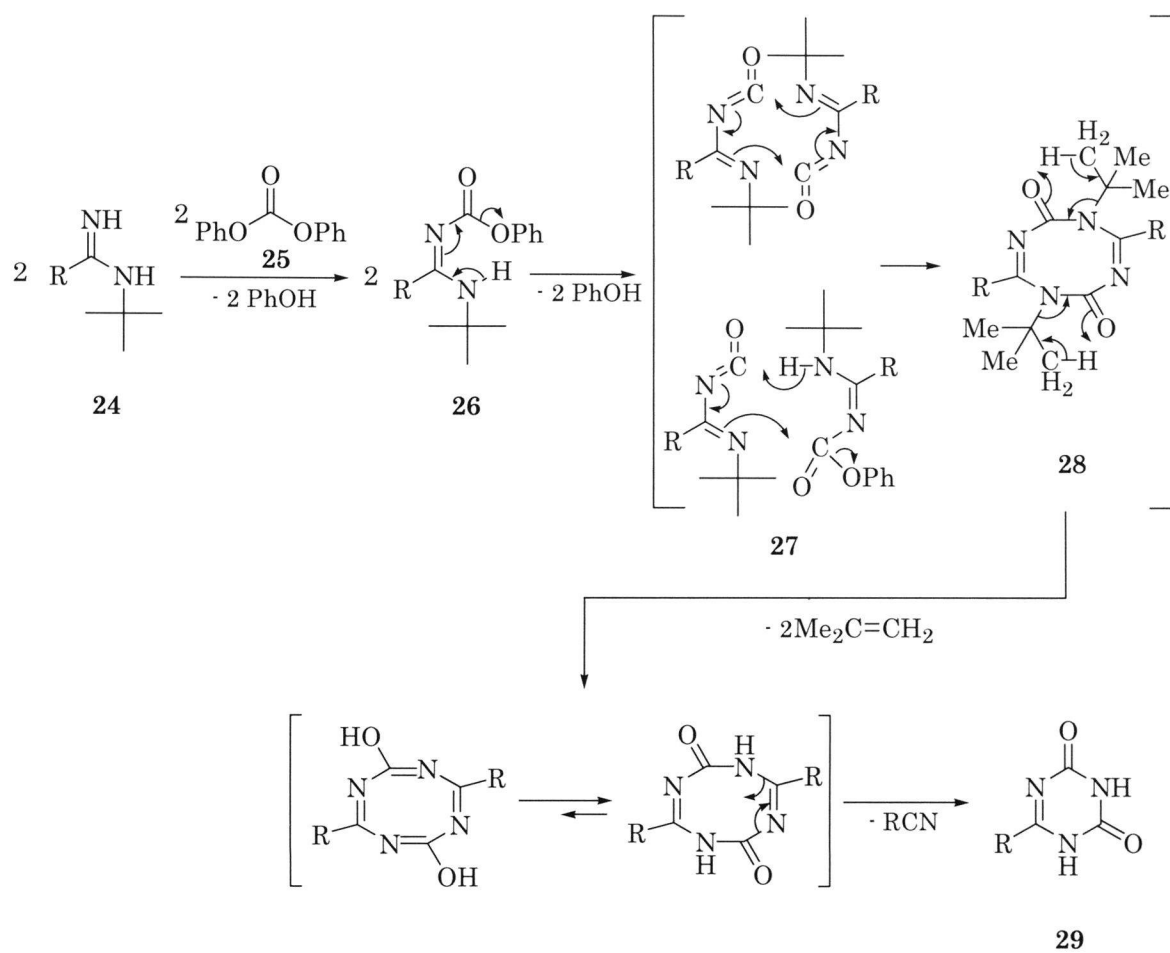
炭酸ジフェニル **25** のベンゼン溶液を室温でかき混ぜながら、*N*-*t*-ブチルアミジン **24** のベンゼン溶液を 1 時間かけて滴下した。ベンゼンを除去し、フェニル (*t*-ブチルイミノ)フェニルメチレンカルバマート **26a** を収率 96 %で得た。カルバマート **26a** をトリグリムに溶かし 180°C のオイルバス中で 5 時間かき混ぜたのち、低沸点成分と溶媒を減圧下に除去して 6-フェニル-1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*,3*H*)-ジオン **29a** を収率 83 %で得た。Scheme 9 に示したように、カルバマート **26a** はアシル基の電子吸引性効果のため *N*-アシルエナミンを構成する[5]。*N*-アシルエナミンは、さらにフェノールの脱離によりイソシアナート誘導体 **27a** を生成する[6]。イソシアナート誘導体 **27a** の二量化あるいはイソシアナート誘導体とカルバマート **26a** との反応により環化し、[1,3,5,7]テトラゾシン-2,6-オン誘導体 **28a** を生成すると考えられる。**28a** は、Retro-Ene 反応による 2-メチルプロペンの脱離さらにベンズニトリルの脱離を伴う環縮小反応が起こり、

1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*,3*H*)-ジオン **29a** が生成する。化合物 **29a** の構造は元素分析およびスペクトル分析により確認した。反応中に生成する 2-メチルプロペンは冷却したトラップで捕集し (収率 83 %)、文献[7,8]のスペクトルデータと一致することから同定した。減圧蒸留で得た低沸点成分を再蒸留してベンゾニトリルを得た(78 %)。中間体の[1,3,5,7]テトラゾシン-2,6-ジオン誘導体は単離できなかったが、副生する 2-メチルプロペンとベンゾニトリルがほぼ定量的に回収されたことは、Scheme 9 に示したメカニズムを裏付けるものである。

2-メチルプロペンが容易に脱離することは、伊藤らが述べているように[1,2,4]、中間体の[1,3,5,7]テトラゾシン-2,6-ジオン誘導体 **28a** において隣接した *t*-ブチル基とフェニル基の立体的な障害が重要な要因となっている。

1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*,3*H*)-ジオン誘導体 **29a-29n** の合成は one-pot で行われた。炭酸ジフェニル **25** のジグリム溶液を室温でかき混ぜながら、その中へ *N*-*t*-ブチルアミジン **24** のジグリム溶液を 10 分間で滴下し、反応液を Table 8 に表した条件下オイルバス中で還流させて、1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*,3*H*)-ジオン誘導体 **29** を良好な収率で得た。

Scheme 9



	R		R
a	C ₆ H ₅	h	Pr
b	4-Me-C ₆ H ₄	i	<i>i</i> -Pr
c	4-MeO-C ₆ H ₄	j	C ₆ H ₁₁
d	4-Cl-C ₆ H ₄	k	C ₆ H ₅ -CH ₂
e	4-Br-C ₆ H ₄	l	4-Me-C ₆ H ₄ -CH ₂
f	Me	m	4-MeO-C ₆ H ₄ -CH ₂
g	Et	n	4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂

Table 8 Synthesis of 1,3,5-Triazine-2,4-diones 29

Compd.	R	Reaction		Yield (%)
		Temp. (°C)	Time (h)	
29a	C ₆ H ₅	180	5	83
29b	4-Me-C ₆ H ₄	180	5	83
29c	4-MeO-C ₆ H ₄	180	5	85
29d	4-Cl-C ₆ H ₄	150	8	84
29e	4-Br-C ₆ H ₄	150	8	85
29f	Me	180	5	82
29g	Et	180	5	82
29h	Pr	180	5	84
29i	<i>i</i> -Pr	180	5	80
29j	C ₆ H ₁₁	180	5	65
29k	C ₆ H ₅ -CH ₂	180	5	57
29l	4-Me-C ₆ H ₄ -CH ₂	150	9	53
29m	4-MeO-C ₆ H ₄ -CH ₂	150	9	43
29n	4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	180	5	71

5.3 実 験

融点、沸点は補正していない。IR スペクトルは堀場 FT-720 型赤外分光計系を用い、KBr 錠剤法により測定した。 ^1H -NMR および ^{13}C -NMR スペクトルは JEOL JNM-ECX500M (500 MHz) NMR 分析装置を使用し、DMSO- d_6 (0.03 %TMS)を溶媒に用いて測定した。マススペクトルは島津 GCMS-QP5050A 分析装置を用い、イオン化電圧 70 eV、直接導入法により測定した。元素分析は Perkin Elmer 2400 II CHN 分析計を用いて測定した。

N-*t*-ブチルアミジン **24** は Cooper と Partridge [9].の方法により調製した。炭酸ジフェニル **25** は市販品を使用し、溶媒はモレキュラーシーブで脱水して使用した。

フェニル(*t*-ブチルアミン)フェニルメチレンカルバマート(**26a**).

炭酸ジフェニル **2** (21.45 g, 100 mmol)をベンゼン (200 ml)に溶かし、室温下にかき混ぜている溶液に、*N*-*t*-ブチルベンズアミジン **24a** (17.63 g, 100 mmol)をベンゼン (200 ml) に溶かして、30 分間で滴下した。滴下後、さらに 1 時間室温でかき混ぜた。反応液に 0.5 M 塩酸水溶液 (200 ml) を加え、抽出した。ベンゼン層は 100ml の水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した後濃縮した。濃縮物を室温に戻し、析出した結晶をろ過した。結晶を少量のヘキサンで洗浄したのち、減圧乾燥して、カルバマート **26a** を得た。白色結晶、収量 28.51 g、収率 96 %、mp 115.4-117.2°C。分析用試料はメタノールで再結晶した。mp 117-118°C; IR: 3319, 3294, 1674, 1589, 1575, 1549, 1493 cm^{-1} ; ^1H -NMR: δ 1.41 (9H, s, C(CH₃)₃), 6.78-7.50 (10H, m, Ar-H), 7.87 (1H, br s, NH); MS: (CI) m/z 297 (MH⁺).

元素分析

実測値 : C, 73.13; H, 6.82; N, 9.41.

C₁₈H₂₀N₂O としての計算値 : C, 72.95; H, 6.80; N, 9.45.

カルバマート **26a** の 1,3,5-トリアジン-2,4 (1*H*, 3*H*)-ジオン誘導体 **29a** への変換

カルバマート **26a** (17.78 g, 60.0 mmol) をテトラグリム (120 ml) に溶解し、180°C のオイルバス中でかき混ぜながら 5 時間加熱した。反応容器に接続した還流冷却器の上端に冷却トラップ(-60°C)を取付けて、脱離した 2-メチルプロペンを捕捉した。得られた 2-メチルプロペンは ¹H-NMR および IR スペクトルから、文献値[5, 6]と比較し、同定した。収率は 83 % であった。反応混合物を減圧蒸留し、沸点範囲 80-120°C (2.5 Torr) の低沸点部を集めた。残留物をジエチルエーテル (10 ml) でトリチュレートし、ろ過して 1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*,3*H*)-ジオン誘導体 **29a** を収率 83% (融点 288°C で分解) で得た。蒸留で得た低沸点部に 60 ml のジエチルエーテルと 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、激しく振り混ぜて抽出し、水層を分けた。水層を 30 ml のジエチルエーテルで 2 回抽出した。ジエチルエーテル層を集め、無水硫酸ナトリウムで脱水し濃縮した。50-cm スピニングバンド蒸留装置を用いて蒸留し、沸点範囲 95-98°C (35 Torr) の留分として 3.40 g (78 %) のベンゾニトリルを得た。ベンゾニトリルの同定は、純物質との IR および ¹H-NMR スペクトルの比較により行った。

1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*, 3*H*)-ジオン **29** の合成

炭酸ジフェニル **25** (20 mmol) をジグリム (20 ml) に溶かし、室温下にかき混ぜている溶液に、*N*-*t*-ブチルベンズアミジン **24** (17.63 g, 20 mmol) をベンゼン (200 ml) に溶かして、10 分間で滴下した。さらに、反応液は、Table 1 に示したように 5-8 時間、180°C のオイルバス中でかき混ぜた。反応液を冷却し、生成した沈殿物をろ過し、ジエチルエーテル(10 ml)で洗浄した。ろ液を減圧蒸留し、残留物はジエチルエーテル(5 ml)で洗浄し、生成物を回収した。得られた生成物 **29** は、¹H-NMR スペクトルにより十分な純度であることを確認した。分析用試料は、さらにジメチルホルムアミドで再結晶した。

6-フェニル-1,3,5-トリアジン-2-ジオン(29a).

29a は白色粉末として得られた。mp 288°C (分解) (文献 [4], mp 290°C (分解)); IR: 3178, 3132, 1728, 1676, 1603, 1566, 1483, 1400 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$: δ 7.54 - 8.10 (5H, m, Ar-H), 11.37 および 12.40 (それぞれ 1H, br s, NH); MS: (CI) m/z 190 (MH^+).

6-(4-メチルフェニル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*, 3*H*)-ジオン(29b).

29b は白色粉末として得られた。mp 305°C (分解) (文献 [4], mp 310.5°C (分解)); IR: 3227, 3151, 1741, 1670, 1595, 1560, 1485, 1408 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$: δ 2.40 (3H, s, CH_3), 7.36 および 8.01 (それぞれ 2H, d, $J = 8.6$ Hz, Ar-H), 11.34 および 12.30 (それぞれ 1H, br s, NH); MS: (CI) m/z 204 (MH^+).

6-(4-メトキシフェニル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*, 3*H*)-ジオン(29c).

29c は白色粉末として得られた。mp 305°C (分解); IR: 3246, 3163, 1718, 1697, 1595, 1558, 1473, 1398 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$: δ 3.86 (3H, s, OCH_3), 7.10 および 8.12 (それぞれ 2H, d, $J = 8.7$ Hz, Ar-H), 11.28 および 12.23 (それぞれ 1H, br s, NH); MS: (CI) m/z 220 (MH^+).

元素分析

実測値 : C, 54.81; H, 4.07; N, 19.39.

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$ としての計算値 : C, 54.79; H, 4.14; N, 19.17.

6-(4-クロロフェニル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*, 3*H*)-ジオン(29d).

29d は白色粉末として得られた。mp 312.5°C (分解) (文献 [4], mp 318°C (分解)); IR: 3167, 3130, 1741, 1675, 1593, 1556, 1477, 1412 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$: δ 7.64 および 8.10 (それぞれ 2H, d, $J = 8.9$ Hz, Ar-H), 11.42 および 12.47 (それぞれ 1H, br s, NH); MS: (CI) m/z 224 (MH^+).

6-(4-ブロモフェニル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*, 3*H*)-ジオン(**29e**).

29e は無色針状結晶として得られた。mp 320°C (分解) (文献 [4], mp 325.5°C (分解)); IR: 3219, 3167, 1743, 1670, 1595, 1558, 1477, 1406 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$: δ 7.83 および 8.01 (それぞれ 2H, d, $J = 8.5$ Hz, Ar-H), 11.42 および 11.97 (それぞれ 1H, br s, NH); MS: (CI) m/z 268 および 270 (MH^+).

6-メチル-1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*, 3*H*)-ジオン(**29f**).

29f は淡黄色粉末として得られた。mp 275.5°C (分解) (文献 [10], mp 273-275°C (分解)); IR: 3215, 3130, 1774, 1691, 1587, 1498, 1402 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$: δ 2.15 (3H, s, CH_3), 11.18 および 12.05 (それぞれ 1H, br s, NH); MS: (CI) m/z 128 (MH^+).

6-エチル-1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*, 3*H*)-ジオン(**29g**).

29g は白色粉末として得られた。mp 209-210°C; IR: 3138, 1751, 1672, 1599, 1500, 1415 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$: δ 1.12 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, CH_3), 2.42 (2H, q, $J = 7.4$ Hz, CH_2), 11.07 および 12.00 (それぞれ 1H, br s, NH); MS: (CI) m/z 142 (MH^+).

元素分析

実測値 : C, 42.19; H, 4.89; N, 29.89.

$\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$ としての計算値 : C, 42.55; H, 5.00; N, 29.77.

6-プロピル-1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*, 3*H*)-ジオン(**29h**).

29h は無色針状結晶として得られた。mp 214-216°C; IR: 3211, 3138, 1769, 1676, 1597, 1508, 1319 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$: δ 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, CH_3), 1.64 (2H, sex, $J = 7.4$ Hz, CH_2), 2.39 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, CH_2), 11.19 および 12.00 (それぞれ 1H, br s, NH); MS: (CI) m/z 156 (MH^+).

元素分析

実測値 : C, 46.72; H, 5.98; N, 27.20.

C₆H₉N₃O₂ としての計算値 : C, 46.45; H, 5.85; N, 27.08.

6-イソプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*, 3*H*)-ジオン(29i).

29i は白色粉末として得られた。mp 247°C (分解); IR: 3209, 3134, 1759, 1674, 1599, 1508, 1425 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.14 (6H, d, *J* = 7.0 Hz, 2CH₃), 2.66 (1H, sep, *J* = 7.0 Hz, CH), 11.19 および 12.00 (それぞれ 1H, br s, NH); MS: (CI) *m/z* 156 (MH⁺).

元素分析

実測値 : C, 46.08; H, 5.70; N, 27.21.

C₆H₉N₃O₂ としての計算値 : C, 46.45; H, 5.85; N, 27.08.

6-シクロヘキシル-1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*, 3*H*)-ジオン(29j).

29j は無色針状結晶として得られた。mp 310°C (分解); IR: 3132, 1755, 1676, 1595, 1500, 1423 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.15 - 2.40 (11H, m, C₆H₁₁), 11.17 および 11.93 (それぞれ 1H, br s, NH); MS: (CI) *m/z* 196 (MH⁺).

元素分析

実測値 : C, 55.50; H, 6.81; N, 21.50.

C₉H₁₃N₃O₂ としての計算値 : C, 55.37; H, 6.71; N, 21.52.

6-ベンジル-1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*, 3*H*)-ジオン(29k).

29k は淡黄白色粉末として得られた。mp 243°C (分解) (文献 [8], mp 254-255°C); IR: 3154, 1757, 1673, 1589, 1500, 1423 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 3.74 (2H, s, CH₂), 7.25 および 7.34 (5H, m, Ar-H), 11.26 および 12.29 (それぞれ 1H, br s, NH); MS: (CI) *m/z* 204 (MH⁺).

6-(4-メチルベンジル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*, 3*H*)-ジオン(29l).

29l は淡黄白色粉末として得られた。mp 268°C (分解); IR: 3126, 1753,

1670, 1593, 1500, 1423 cm^{-1} ; ^1H -NMR: δ 2.28 (3H, s, CH_3), 3.68 (2H, s, CH_2), 7.14 および 7.22 (それぞれ 2H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), 11.25 および 12.26 (それぞれ 1H, br s, NH); MS: (CI) m/z 218 (MH^+).

元素分析

実測値 : C, 60.86; H, 5.24; N, 19.53.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ としての計算値 : C, 60.82; H, 5.10; N, 19.34.

6-(4-メトキシベンジル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*, 3*H*)-ジオン (**29m**).

29m は白色粉末として得られた。mp 239°C (分解); IR: 3228, 1763, 1736, 1695, 1591, 1514, 1400 cm^{-1} ; ^1H -NMR: δ 3.66 (2H, s, CH_2), 3.73 (3H, s, OCH_3), 6.90 および 7.26 (それぞれ 2H, d, $J = 8.6$ Hz, Ar-H), 11.24 および 12.27 (それぞれ 1H, br s, NH); MS: (CI) m/z 234 (MH^+).

元素分析

実測値 : C, 56.85; H, 4.81; N, 17.85.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$ としての計算値 : C, 56.65; H, 4.75; N, 18.02.

6-(4-クロロベンジル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*, 3*H*)-ジオン (**29n**).

29n は白色粉末として得られた。mp 273°C (分解); IR: 3124, 1755, 1672, 1602, 1587, 1493, 1425 cm^{-1} ; ^1H -NMR: δ 3.75 (2H, s, CH_2), 7.36 および 7.40 (それぞれ 2H, d, $J = 8.6$ Hz, Ar-H), 11.27 および 12.31 (それぞれ 1H, br s, NH); MS: (CI) m/z 238 (MH^+).

元素分析

実測値 : C, 50.61; H, 3.40; N, 17.33.

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_2$ としての計算値 : C, 50.54; H, 3.39; N, 17.68.

5.4 まとめ

カルバマート **26** はアシル基の電子吸引性効果のためエン-1,1-ジアミンを構成して、分子間で環化し、[1,3,5,7]テトラゾシン-2,6-オン誘導体 **29** を生成する。中間体の[1,3,5,7]テトラゾシン-2,6-オン誘導体 **28** が立体加速された Retro-Ene 反応によって 2-メチルプロペンを脱離し、さらにベンゾニトリルの脱離を伴い環縮小反応が起こり、1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*,3*H*)-ジオン誘導体 **29** を生成する。

1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*,3*H*)-ジオン誘導体 **29** の合成法としては脱離が起こるため不利な面があるが、ベンゾニトリルの脱離を伴う環縮小反応としては特異である。

6-アリルおよび 6-アルキル置換 1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*,3*H*)-ジオン **29** の one-pot 合成は、原料物質の容易な入手、簡便な操作および高い収率が利点である。

5. 4 文 献

- [1] Ito, K.; Yokokura, S.; Miyajima, S. *J. Heterocyclic Chem.*, **1989**, *26*, 773.
- [2] Ito, K.; Miyajima, S. *J. Heterocyclic Chem.*, **1992**, *29*, 1037.
- [3] Ito, K.; Miyajima, S. *J. Heterocyclic Chem.*, **1997**, *34*, 501.
- [4] Ito, K.; Miyajima, S. *J. Heterocyclic Chem.*, **1999**, *36*, 41.
- [5] Huang, Z-T.; Wang, M-X In *The Chemistry of Enamines*, Rappoport, Z. Eds.; John Wiley & Sons, 1994; Part 2, p.1303.
- [6] a) Goerdeler, J.; Richter, R., *Synthesis*, **1978**, *10*, 760. b) Dean, W. D.; Papadopoulos, E. P. *J. Heterocyclic Chem.*, **1982**, *34*, 501.
- [7] Rummens, F. H. A.; Lomas, J. S.; Tiffon, B.; Couprie, Clumbroso-Bader, N., *Org. Magn. Reson.*, **1982**, *19*, 35.
- [8] Lin, M. S.; Harrison, A. G. *Can. J. Chem.*, **1974**, *52*, 1813.
- [9] Cooper, F. C.; Partridge, M. W. in *Organic Syntheses*, Coll Vol 4, A. H. Blatt, ed, John Wiley & Sons, New York, NY, 1963, p 769.
- [10] Traynor, J. R.; Wibberley, D. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1974**, 1781.

第 6 章 環状イミド酸エステルと α,β -不飽和エステルの反応による新規縮合複素環、ピロロ[2,1-*b*]-1,3-オキサジンおよびピリド[2,1-*b*]-1,3-オキサジン誘導体の合成

6.1 緒言

イミンはよく知られているが、イミンの同属体としてさらにアミノ基が結合しているものはアミジンと呼ばれ、アルコキシ基が結合しているとイミノエーテルあるいはイミド酸エステルと呼ばれる。イミド酸エステルには、イミン-エナミン互変異性と同様にイミノエーテル-エナミノエーテル互変異性が可能な化合物がある。

L. Toke ら[1]は、ヨヒンビン骨格の合成中に見いだした現象にたいしてイミノエーテル-エナミノエーテル互変異性の用語を最初に使用した。B. M. Trott ら[2]は環状のエナミノエーテルと 3-ブテン-2-オンとの反応で共役付加物を得ている。その後、M. Pfau ら[3]は 2-(ベンジルアミノ)-3-メチルテトラヒドロピランおよび 2-(ベンジルアミノ)-3-メチルテトラヒドロフランにおいてエナミノエーテル互変異性があり、重水素交換が起こることを NMR 分析によって明らかにした。さらに、これらピランおよびフラン誘導体とアクリル酸エステルとを反応させ、エナミノエーテル互変異性体の β 位が付加した *C*-アルキル化物を得ているが環化するまでには至っていない。これまでに、環状イミド酸エステル 2-アルキル-5,6-ジヒドロ-4*H*-1,3-オキサジン誘導体のエナミノエーテル互変異性体が α,β -不飽和エステルへ *C*-アルキル化し、環化した縮合複素環化合物の合成は知られていない。

本研究は、環状イミド酸エステルとして 2-ベンジル-5,6-ジヒドロ-4*H*-1,3-オキサジン誘導体 **30** とアセチレンジカルボン酸ジメチル **4**、エチレントリカルボン酸トリメチル **8** およびメトキシメチレンマロン酸ジメチル **6** の反応による橋頭位に窒素原子をもつ縮合複素環化合物の合成である。

6.2 結果と考察

2-ベンジル-5,6-ジヒドロ-4*H*-1,3-オキサジン誘導体 **11** とアセチレンジカルボン酸ジメチル **4** をメタノール中室温で反応させ、結晶として 3,4-

ジヒドロ-2*H*-ピロロ[2,1-*b*]オキサジン-7-イリデン酢酸メチル誘導体 **31** を 71-79% の収率で得た (Table 9)。Scheme 10 に表したように、1,3-オキサジン誘導体 **30** は環と側鎖間のエナミノエーテル互変異性体 **30'** としてアセチレンジカルボン酸ジメチル **4** に共役付加し、付加物イミノエーテルは再びエナミノエーテルへ異性化しメタノールの脱離とともに環化した。生成物 **31** の構造は ^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、MALDI-TOF-MS および元素分析により決定した。**31a** の Hetcor および HMBC 測定によりアミド結合であることを確認した。化合物 **31** は *C*-アルキル化-環化であることを表している。*E*-*Z* 配置に関しては、 ^1H -NMR スペクトルによる酢酸エステルのオレフィンプロトンのケミカルシフトが δ : 6.15-6.19 であり、*E*-配置であると決めた [4]。一例として化合物 **31a** の ^1H および ^{13}C -NMR スペクトルをそれぞれ Figure 11 および Figure 12 に示す。

Scheme 10

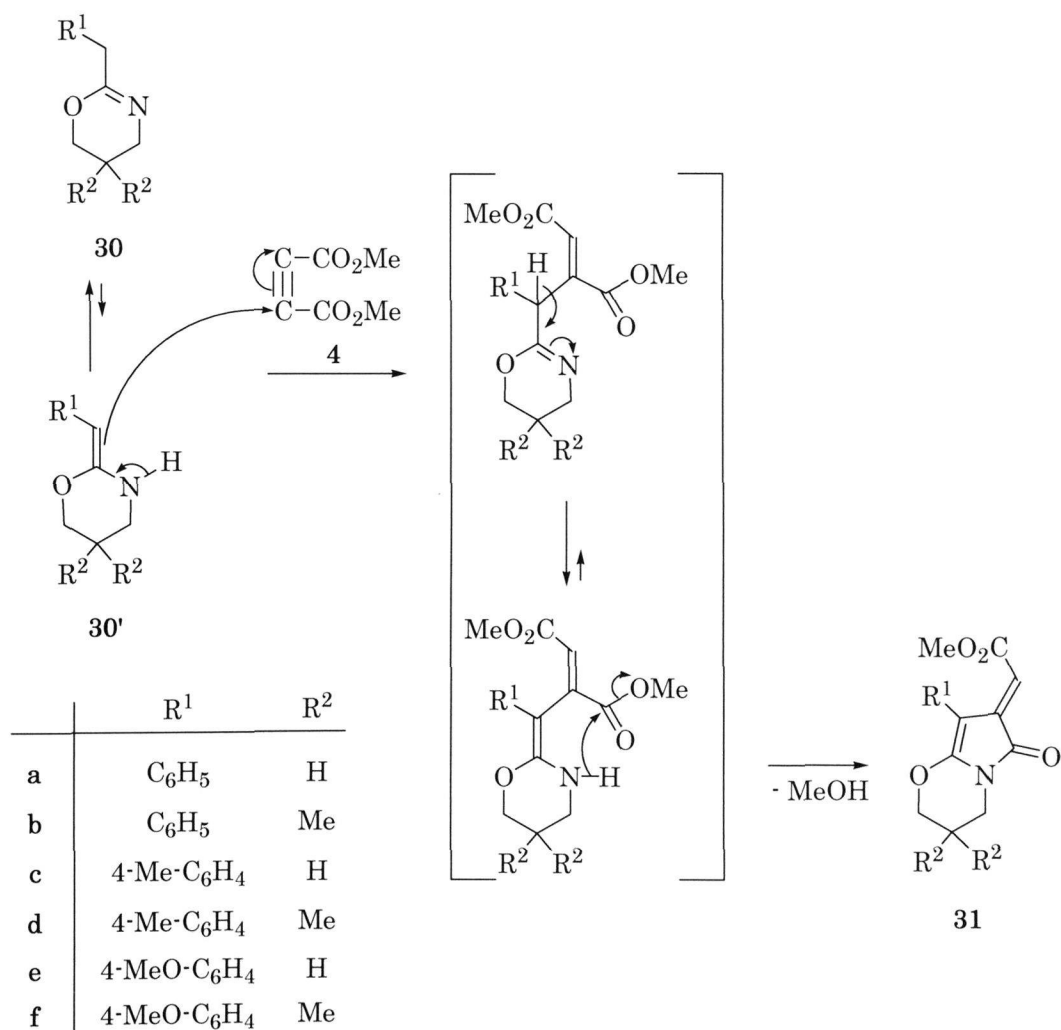


Table 9 3,4-Dihydro-2*H*-pyrrolo[2,1-*b*]-1,3-oxazin-7-ylideneacetates **31**

Compd.	R ¹	R ²	Reaction		Yield (%)
			Temp.(°C)	Time(h)	
31a	C ₆ H ₅	H	rt	0.5	74
31b	C ₆ H ₅	Me	rt	0.5	76
31c	4-Me-C ₆ H ₅	H	rt	0.5	75
31d	4-Me-C ₆ H ₅	Me	rt	0.5	79
31e	4-MeO-C ₆ H ₅	H	rt	1	71
31f	4-MeO-C ₆ H ₅	Me	rt	1.5	74

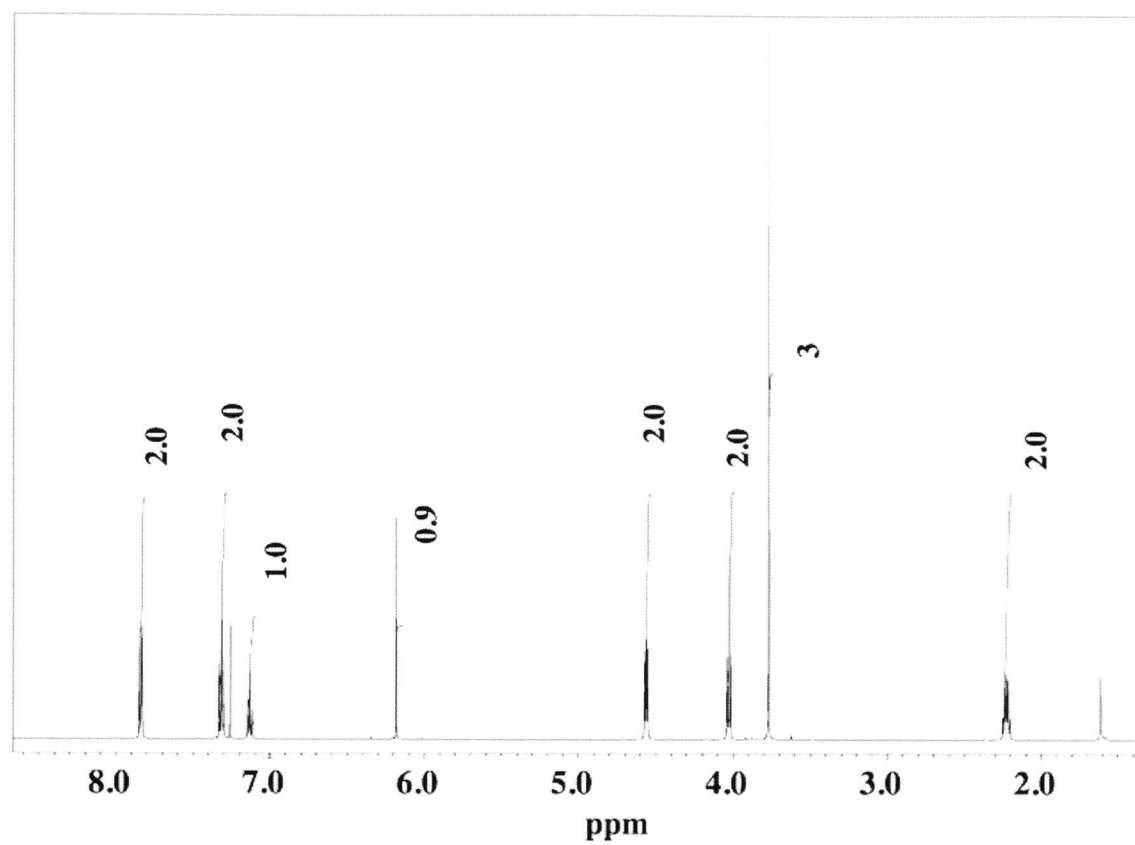


Figure 11 ^1H -NMR spectrum of 31a

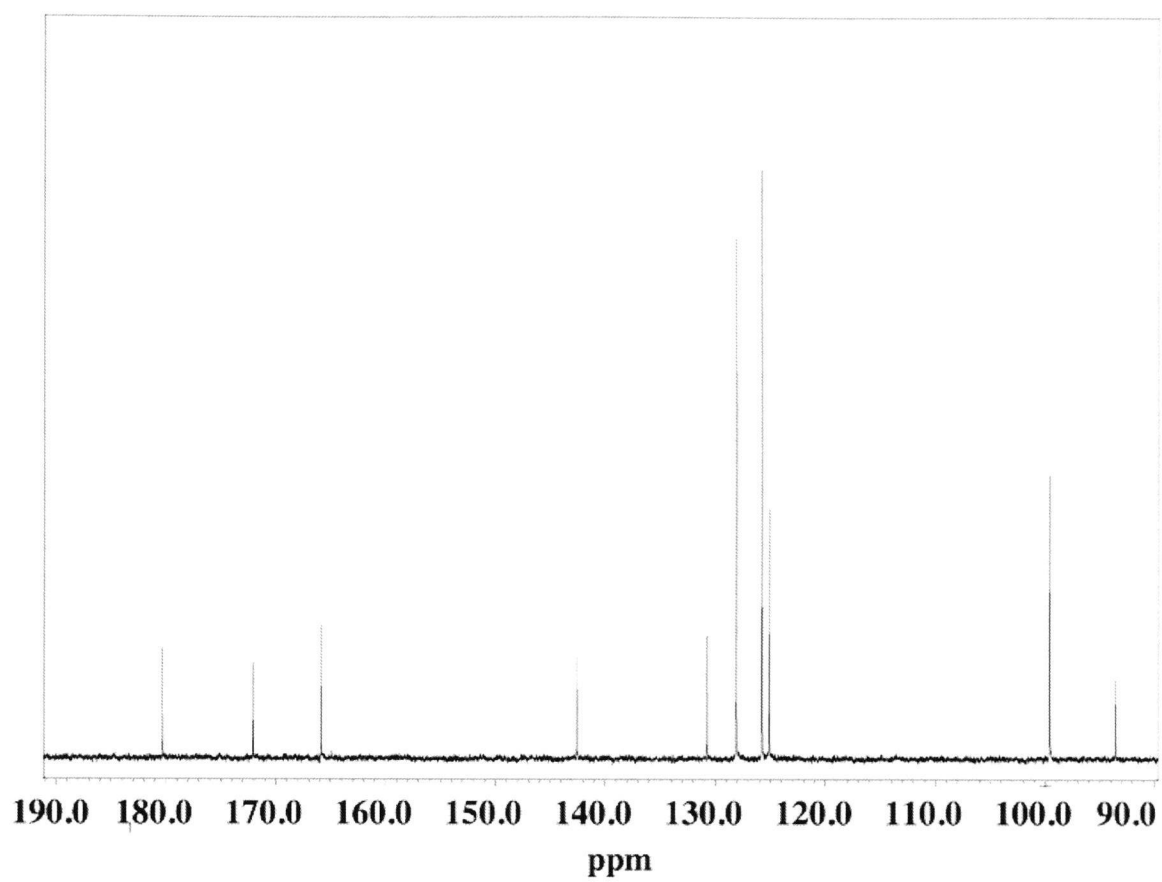


Figure 12 ^{13}C -NMR spectrum of 31a

エチレントリカルボン酸トリメチル **8** の DMF 溶液に 1,3-オキサジン誘導体 **1** の DMF 溶液を室温で滴下したのち 100℃で還流させ、2-(3,4,6,7-テトラヒドロ-2H-ピロロ[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-イル)マロン酸ジメチル誘導体 **32** を収率 43-59%で得た (Scheme 11, Table 10)。**32a** の構造は、Hetcor および HMBC スペクトル分析により決めた。化合物 **32c** の ^1H および ^{13}C -NMR スペクトルを Figure 13 および Figure 14 に示す。

Scheme 11

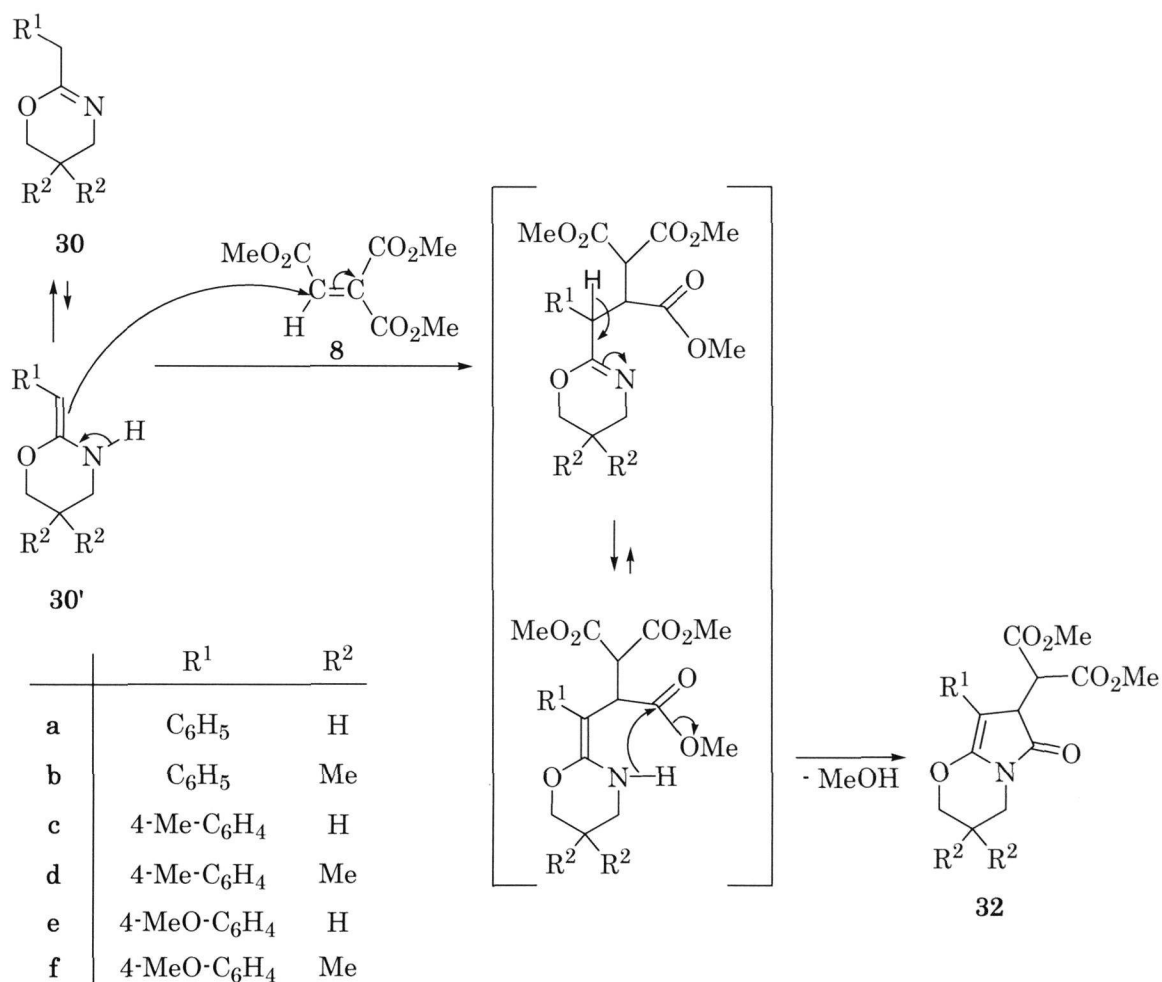


Table 10 2-(3,4,6,7-Tetrahydro-2*H*-pyrrolo[2,1-*b*]-1,3-oxazin-7-yl)
malonates **32**

Compd.	R ¹	R ²	Reaction		Yield(%)
			Temp.(°C)	Time(h)	
32a	C ₆ H ₅	H	100	4	54 ^{a)}
32b	C ₆ H ₅	Me	100	4	69
32c	4-Me·C ₆ H ₅	H	100	4	43
32d	4-Me·C ₆ H ₅	Me	100	5	59
32e	4-MeO·C ₆ H ₅	H	100	4	46
32f	4-MeO·C ₆ H ₅	Me	100	6	71

a) crude product

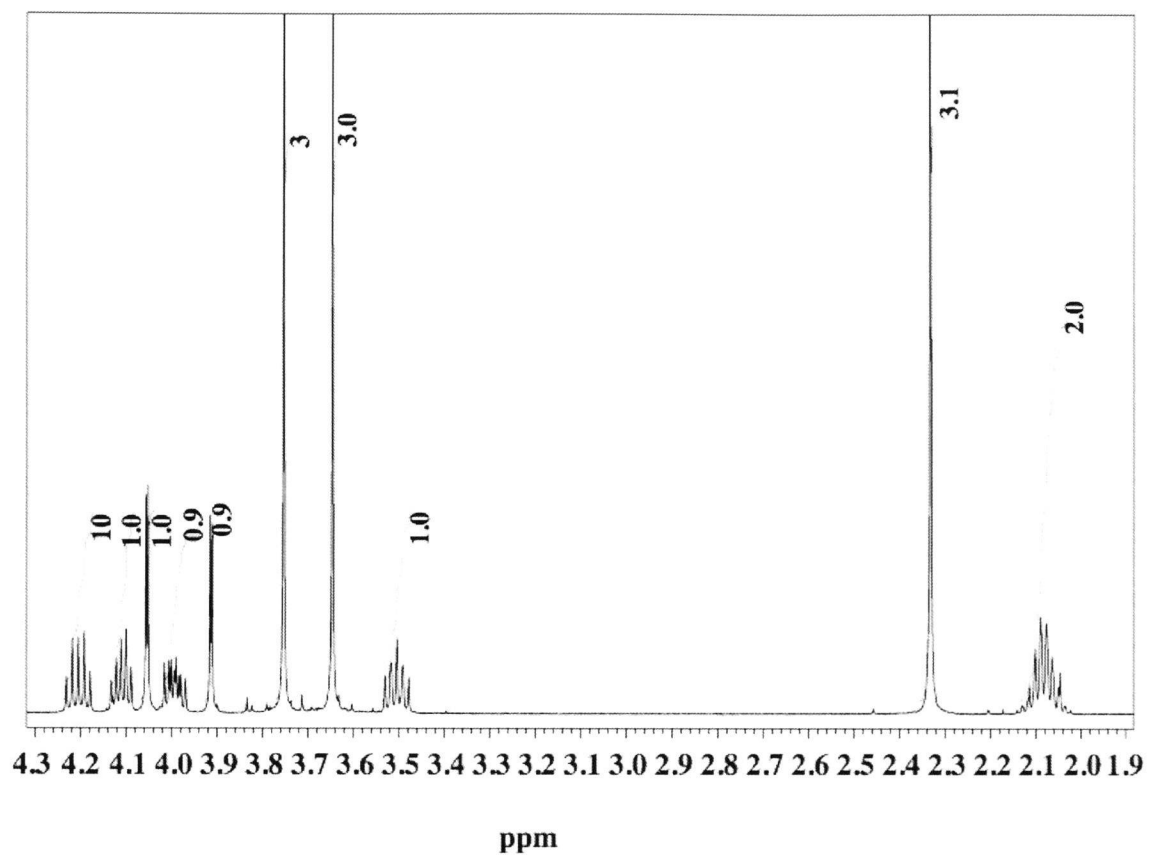


Figure 13 ^1H -NMR spectrum of 32c

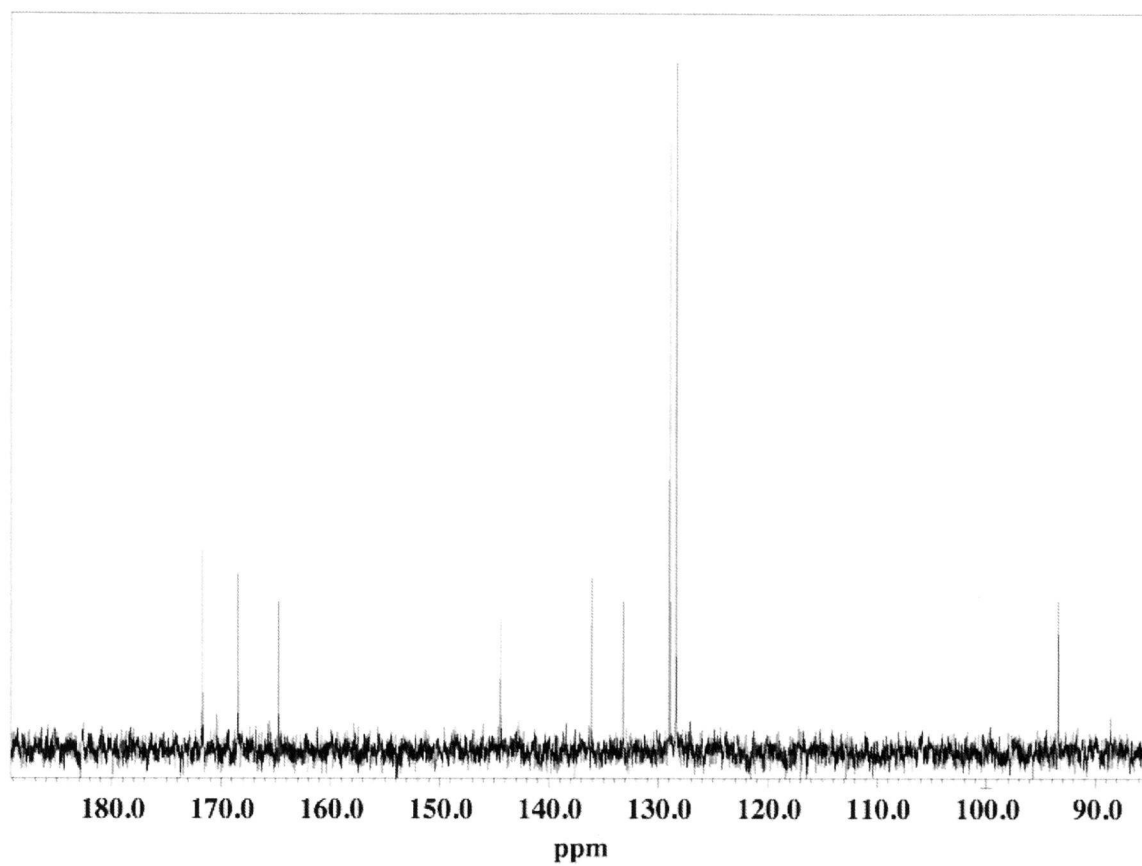


Figure 14 ^{13}C -NMR spectrum of 32c

また、メトキシメチレンマロン酸ジメチル **6** と 1,3-オキサジン誘導体 **30** のジグリム溶液を 180°C のオイルバス中で加熱し、3,4-ジヒドロ・2*H*,6*H*-ピリド[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-カルボン酸メチル誘導体 **33** を 32-59%の収率で得た (Table 11)。生成物 **33** の構造は ¹H-NMR、¹³C-NMR、質量分析および元素分析により決定した。化合物 **33a** の ¹H および ¹³C-NMR スペクトルを Figure 15 および Figure 16 に示す。

生成物 **33** (Scheme 12) への反応経路は **31** の生成と同じである。

2-ベンジル-5,6-ジヒドロ-4*H*-1,3-オキサジン誘導体 **30** は、 α,β -不飽和エステル **4**, **6** および **8** との反応において、いずれもがそれらのエナミノエーテル互変異性体 **30'** として *C*-アルキル化し、次いで環化し縮合複素環化合物を生成した。

Scheme 12

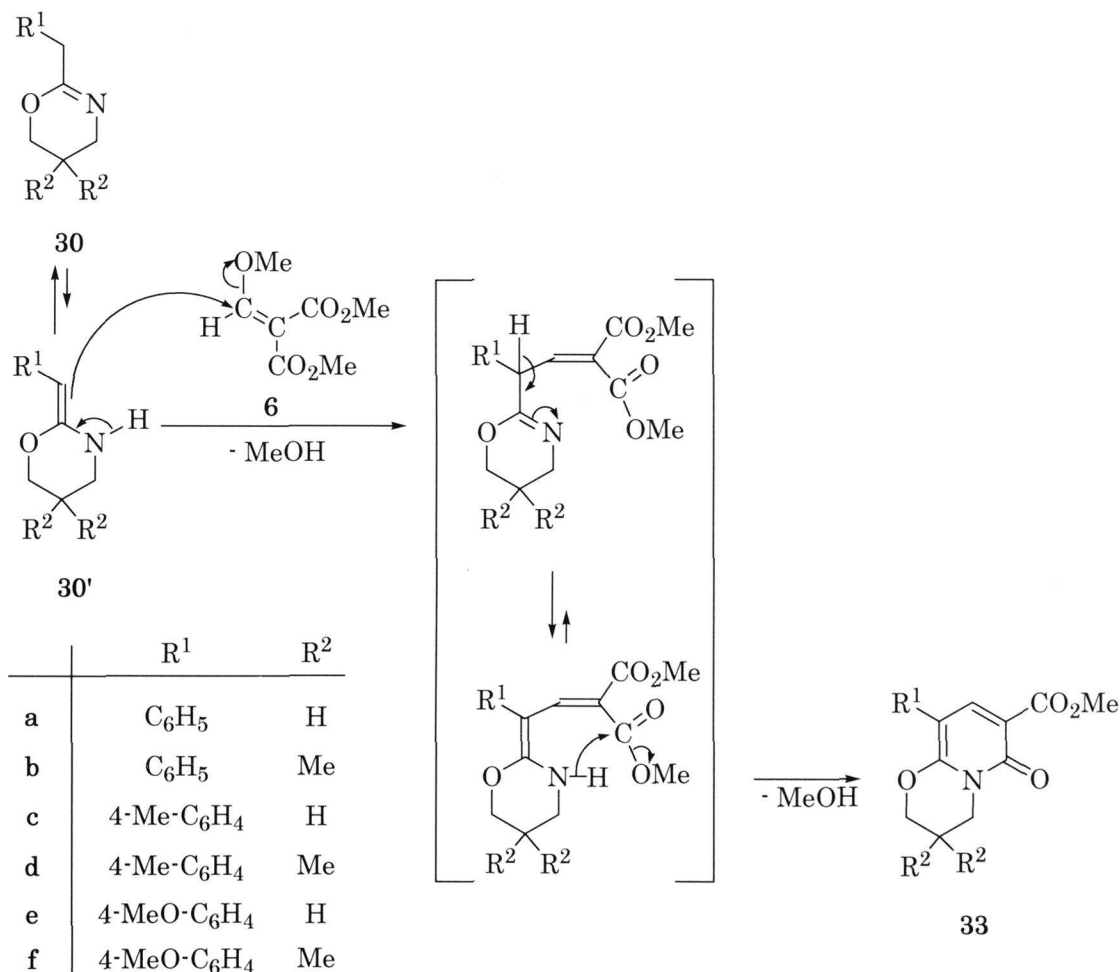


Table 11 3,4-Dihydro-2H,6H-pyrido[2,1-*b*]-1,3-oxazine-7-carboxylates **33**

Compd.	R ¹	R ²	Reaction		Yield (%)
			Temp.(°C)	Time(h)	
33a	C ₆ H ₅	H	180	8	38
33b	C ₆ H ₅	Me	180	20	55
33c	4-Me·C ₆ H ₅	H	180	6	40
33d	4-Me·C ₆ H ₅	Me	180	15	59
33e	4-MeO·C ₆ H ₅	H	180	12	32
33f	4-MeO·C ₆ H ₅	Me	180	20	49

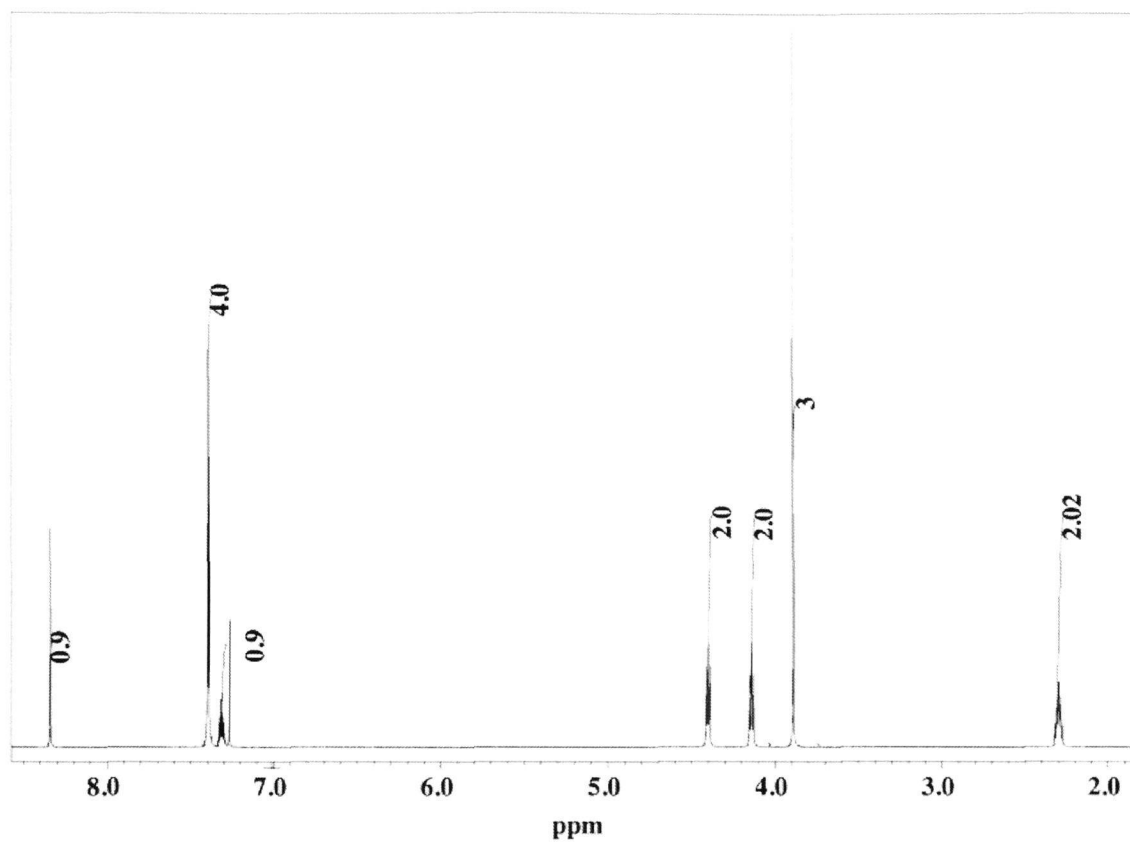


Figure 15 ^1H -NMR spectrum of 33a

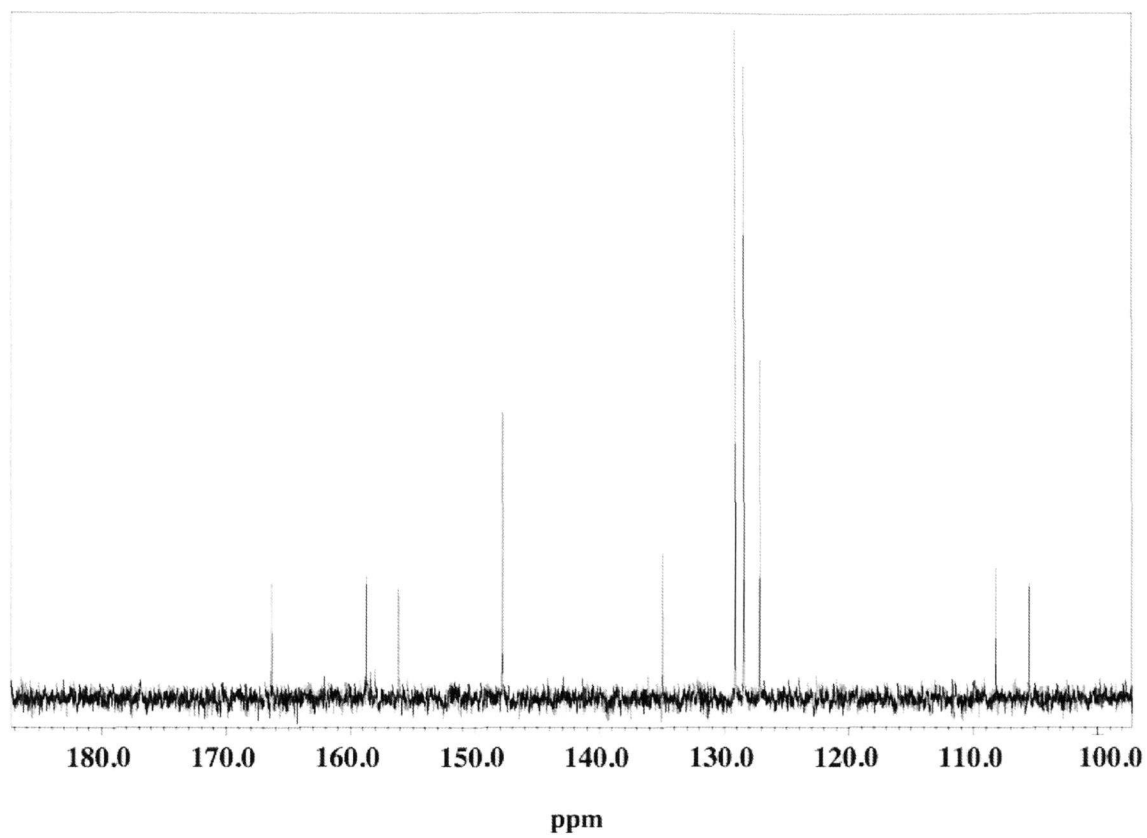


Figure 16 ^{13}C -NMR spectrum of 33a

6.3 実 験

融点、沸点は補正していない。IR スペクトルは堀場 FT-720 型赤外分光計を用い、KBr 錠剤法により測定した。 ^1H -NMR および ^{13}C -NMR は JEOL JNM-ECX500M (500 MHz) NMR 分析装置を使用し、 CDCl_3 (0.03 %・TMS)を溶媒として測定した。化合物 1 のマススペクトルは島津 GCMS-QP5050A 分析装置を用い、イオン化電圧 70 eV、直接導入法により測定した。化合物 3 および 5 の質量分析は、加速電圧 20kV；フライトモードはリフレクトモードとし、窒素レーザー($\lambda=337\text{ nm}$)を備えたブルカー製、AutoFlexII TOF/TOF で測定した[5]。分析試料は、10 mg/ml・matrix 溶液：2 mg/ml・試料溶液：2 mg/ml・TFANa 溶液を 20：1：8 の割合に混合して調製した。元素分析は Perkin Elmer 2400 II CHN 分析計を用いて測定した。

原料化合物

2-ベンジル-5,6-テトラヒドロ-4*H*-1,3-オキサジン 30 は文献[6]の方法を応用して合成した。アリルアセトイミド酸エチル[7]と 3-アミノプロパノールあるいは 2,2-ジメチル-3-アミノプロパノールのジグリム溶液を 120°C のオイルバス中で還流させ、GC 分析により原料物質アリルアセトイミド酸エチルのピークの消失により加熱を終わらせた。減圧蒸留し、30 を得た。

2-ベンジル-5,6-ジヒドロ-4*H*-1,3-オキサジン(30a)[8].

30a は無色液体として得られた。収率 78 %, bp 100-112°C (1.2 Torr); ^1H -NMR δ 1.82 (2H, quin, $J = 5.7\text{ Hz}$, CH_2), 3.37 (2H, t, $J = 5.7\text{ Hz}$, NCH_2), 3.43 (2H, s, ArCH_2), 4.10 (2H, t, $J = 5.6\text{ Hz}$, OCH_2), 7.20-7.25 (1H, m, Ar-H), 7.28-7.30, m, Ar-H).

2-ベンジル-5,5-ジメチル-5,6-ジヒドロ-4*H*-1,3-オキサジン(30b).

30b は無色液体として得られた。収率 78 %, bp 97°C (0.7 Torr); ^1H -NMR δ 0.90 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 3.08 (2H, t, $J = 1.1\text{ Hz}$, NCH_2), 3.47 (2H, s, Ar-CH_2), 3.67 (2H, t, $J = 1.1\text{ Hz}$, OCH_2), 7.20-7.24 (1H, m, Ar-H),

7.29-7.304H, m, Ar-H).

2-(4-メチルベンジル)-5,6-ジヒドロ-4*H*-1,3-オキサジン(30c).

30c は無色液体として得られた。収率 63 %, bp 106-108°C (0.5 Torr); $^1\text{H-NMR}$ δ 1.81 (2H, quin, $J = 5.7$ Hz, CH_2), 2.31 (3H, s, Ar- CH_3), 3.36 (2H, t, $J = 5.8$ Hz, NCH_2), 3.39 (2H, s, Ar CH_2), 4.09 (2H, t, $J = 5.5$ Hz, OCH_2), 7.11 and 7.17 (それぞれ 2H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar-H).

2-(4-メチルベンジル)-5,5-ジメチル-5,6-ジヒドロ-4*H*-1,3-オキサジン(30d).

30d 無色液体として得られた。収率 89 %, bp 105-115°C (0.7 Torr); $^1\text{H-NMR}$ δ 0.90 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 2.31 (3H, s, Ar- CH_3), 3.07 (2H, s, NCH_2), 3.43 (2H, s, Ar- CH_2), 3.66 (2H, s, OCH_2), 7.10 and 7.18 (それぞれ 2H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar-H).

2-(4-メトキシベンジル)-5,6-ジヒドロ-4*H*-1,3-オキサジン(30e)[9].

30e は淡黄色液体として得られた。収率 82 %, bp 120-124°C (0.3 Torr); $^1\text{H-NMR}$ δ 1.83 (2H, quin, $J = 5.7$ Hz, CH_2), 3.37 (4H, 重複 NCH_2 and Ar CH_2), 4.12 (2H, t, $J = 5.6$ Hz, OCH_2), 6.84 and 7.21 (each 2H, d, $J = 8.7$ Hz, Ar-H).

2-(4-メトキシベンジル)-5,5-ジメチル-5,6-ジヒドロ-4*H*-1,3-オキサジン(30f).

30f は淡黄色液体として得られた。収率 74 %, bp 117-120°C (0.2 Torr); $^1\text{H-NMR}$ δ 0.90 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 3.07 (2H, t, $J = 1.1$ Hz, NCH_2), 3.41 (2H, s, Ar- CH_2), 3.67 (2H, t, $J = 1.1$ Hz, OCH_2), 3.78 (3H, s, OCH_3), 6.84 and 7.21 (それぞれ 2H, d, $J = 8.7$ Hz, Ar-H).

(*E*)-3,4-ジヒドロ-2*H*-ピロロ[1,2-*b*]-1,3-オキサジン-7-イリデン酢酸メチル誘導体 **31** の合成

5,6-ジヒドロ-4*H*-1,3-オキサジン **30** (30 mmol) のメタノール (15 ml) 溶液をかき混ぜ、アセチレンジカルボン酸ジメチル **4** (45 mmol) のメタノール (15 ml) 溶液を室温で 30 分かけて滴下した。反応液を室温で 15 分間かき混ぜ、生成した固形物をろ過し、メタノールで洗浄して **31** を得た。得られた **31** は ^1H -NMR 分析により十分な純度であることを確認した。

(*E*)-6-オキソ-8-フェニル-3,4-ジヒドロ-2*H*-ピロロ[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-イリデン酢酸メチル(**31a**)。

31a は赤色粉末として得られた。mp 185-187°C; IR: 1716, 1637 cm^{-1} ; ^1H -NMR: δ 2.22 および 2.24 (それぞれ 1H, t, $J = 6.3$ Hz, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.77 (3H, s, OCH_3), 4.04 (2H, t, $J = 6.3$ Hz, OCH_2), 4.54 および 4.57 (それぞれ 1H, d, $J = 5.4$ Hz, $\text{NCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 7.13 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, Ar-H), 7.32 (2H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 8.5$ Hz); ^{13}C -NMR: δ 21.7, 43.2, 52.0, 67.6, 93.5, 99.6, 125.2, 125.8, 128.1, 130.8, 142.6, 165.9, 172.1, 180.3; MALDI-TOF-MS: $[\text{M}^+]$, 285.04.

元素分析

実測値 : C, 67.37; H, 5.35; N, 4.88.

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ としての計算値 : C, 67.36; H, 5.30; N, 4.91.

(*E*)-3,3-ジメチル-6-オキソ-8-フェニル-3,4-ジヒドロ-2*H*-ピロロ[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-イリデン酢酸メチル(**31b**)。

31b は赤色粉末として得られた。mp 173-174°C; IR: 1716, 1645 cm^{-1} ; ^1H -NMR: δ 1.16 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 3.74 (2H, s, OCH_2), 3.78 (3H, s, OCH_3), 4.20 (2H, s, NCH_2), 6.19 (1H, s, CH), 7.14 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, Ar-H), 7.33 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, Ar-H), 7.86 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, Ar-H); ^{13}C -NMR: δ 23.0, 29.5, 52.0, 54.9, 76.5, 93.4, 99.5, 125.2, 125.9, 128.2, 130.8, 142.9, 165.9, 171.0, 180.4; MALDI-TOF-MS: $[\text{M}^+]$, 313.06.

元素分析

実測値 : C, 69.05; H, 6.24; N, 4.49.

C₁₈H₁₉NO₄ としての計算値 : C, 68.99; H, 6.11; N, 4.47.

(*E*)-6-オキソ-8-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2*H*-ピロロ[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-イリデン酢酸メチル(**31c**).

31c は赤色粉末として得られた。mp 179-180°C; IR: 1730, 1630 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 2.22 および 2.23 (それぞれ 1H, t, *J* = 6.3 Hz, CH_AH_B), 2.32 (3H, s, Ar-H), 3.77 (3H, s, OCH₃), 4.03 (2H, t, *J* = 6.3 Hz, OCH₂), 4.56 および 4.57 (それぞれ 1H, d, *J* = 5.4 Hz, NCH_AH_B), 6.18 (1H, s, CH), 7.13 および 7.72 (それぞれ 2H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar-H); ¹³C-NMR: δ 21.2, 21.9, 43.3, 52.0, 67.5, 93.7, 99.5, 125.9, 127.7, 128.9, 134.8, 142.8, 166.0, 171.9, 180.4; MALDI-TOF-MS: [M⁺], 299.05.

元素分析

実測値 : C, 68.45; H, 5.75; N, 4.76.

C₁₇H₁₇NO₄ としての計算値 : C, 68.21; H, 5.72; N, 4.68.

(*E*)-3,3-ジメチル-6-オキソ-8-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2*H*-ピロロ[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-イリデン酢酸メチル(**31d**).

31d は赤色粉末として得られた。mp 188-190°C; IR: 1720, 1639cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.14 (6H, s, 2×CH₃), 2.32 (3H, s, ArCH₃), 3.72 (2H, s, OCH₂), 3.78 (3H, s, OCH₃), 4.17 (2H, s, NCH₂), 6.17 (1H, s, CH), 7.14 および 7.74 (それぞれ 2H, d, *J* = 7.9 Hz, Ar-H); ¹³C-NMR: δ 21.2, 23.0, 29.5, 52.0, 54.9, 76.4, 93.4, 99.2, 125.9, 127.7, 128.9, 134.8, 143.0, 165.9, 170.9, 180.5; MALDI-TOF-MS: [M⁺], 327.08.

元素分析

実測値 : C, 69.91; H, 6.49; N, 4.41.

C₁₉H₂₁NO₄ としての計算値 : C, 69.71; H, 6.47; N, 4.28.

(*E*)-8-(4-メトキシフェニル)-6-オキソ-3,4-ジヒドロ-2*H*-ピロロ[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-イリデン酢酸メチル(**31e**).

31e は暗赤色粉末として得られた。mp 162-164°C; IR: 1728, 1645 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 2.19 and 2.21(それぞれ 1H, t, *J* = 6.3 Hz, CH_AH_B), 3.76 and 3.79(それぞれ 3H, s, OCH₃), 3.99 (2H, t, *J* = 6.3 Hz, OCH₂), 4.52 および 4.53(それぞれ 1H, d, *J* = 5.2 Hz, NCH_AH_B), 6.15 (1H, s, CH), 6.87 および 7.77(それぞれ 2H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar-H); ¹³C-NMR: δ 21.8, 43.2, 52.0, 55.3, 67.6, 93.4, 99.4, 113.6, 123.3, 127.2, 142.8, 157.2, 165.9, 171.7, 180.4; MALDI-TOF-MS: [M⁺], 315.03.

元素分析

実測値 : C, 64.84; H, 5.47; N, 4.52.

C₁₇H₁₇NO₅ としての計算値 : C, 64.75; H, 5.43; N, 4.44.

(*E*)-8-(4-メトキシフェニル)-3,3-ジメチル-6-オキソ-3,4-ジヒドロ-2*H*-ピロロ[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-イリデン酢酸メチル(**31f**).

31f は暗赤色粉末として得られた。mp 157-159°C; IR: 1718, 1637 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.15 (6H, s, 2×CH₃), 3.72 (2H, s, OCH₂), 3.78 および 3.80(それぞれ 3H, s, OCH₃), 4.18 (2H, s, NCH₂), 6.17 (1H, s, CH), 6.89 および 7.78(それぞれ 2H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar-H); ¹³C-NMR: δ 23.0, 29.6, 52.0, 54.9, 55.3, 76.4, 93.2, 99.2, 113.7, 123.3, 127.2, 143.0, 157.2, 166.0, 170.7, 180.5; MALDI-TOF-MS: [M⁺], 343.07.

元素分析

実測値 : C, 66.68; H, 6.08; N, 4.26.

C₁₉H₂₁NO₅ としての計算値 : C, 66.46; H, 6.16; N, 4.08.

2-(3,4,6,7-テトラヒドロ-2*H*-ピロロ[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-yl)マロン酸ジメチル **32** の合成

エチレントリカルボン酸トリメチル **8** (20 or 30 mmol)の DMF (15 ml)溶液を室温でかき混ぜ、5,6-ジヒドロ-4*H*-1,3-オキサジン **30** (20 or 30 mmol)の DMF (15 ml)溶液を 30 分かけて滴下し、100°C のオイルバス中で 4-6 時間還流させた。溶媒と低沸点成分を減圧蒸留して除き、固形物をろ過し、

酢酸エチルで洗浄し、**32**を得た。得られた **32** は ^1H -NMR 分析により十分な純度であることを確認した。分析用試料は酢酸エチルで再結晶した。

2-(6-オキソ-8-フェニル-3,4,6,7-テトラヒドロ-2*H*-ピロロ[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-yl)マロン酸ジメチル(**32a**).

反応は **30a** と **8** それぞれ 20 mmol を用いて、4 時間加熱した。この生成物は、ガム質で単離できなかった。 ^1H -NMR: δ 2.02-2.13 (2H, m, CH_2), 3.52 (1H, dt, $J = 13.2$, 6.6 Hz, $\text{NCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.65 および 3.76 (それぞれ 3H, s, OCH_3), 3.93 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, 2-CH), 4.01 (1H, ddd, $J = 11.0$, 7.5, 4.9 Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 4.08 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, COCH), 4.13 (1H, dt, $J = 11.0$, 6.0 Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 4.21 (1H, dt, $J = 13.2$, 6.6 Hz, $\text{NCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 7.20 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, Ar-H), 7.33 (2H, t, $J = 4$ 7. Hz, Ar-H), 7.40 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, Ar-H).

2-(3,3-ジメチル-6-オキソ-8-フェニル-3,4,6,7-テトラヒドロ-2*H*-ピロロ[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-yl)マロン酸ジメチル(**32b**).

反応は **30b** と **8** それぞれ (20 mmol) を用いて 4 時間加熱を行ない、**32b** が白色粉末として得られた。mp 157-159°C; IR: 1730, 1686, 1645 cm^{-1} ; ^1H -NMR: δ 1.08 および 1.09 (それぞれ 3H, s, CH_3), 3.12 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, $\text{NCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.65 (3H, s, OCH_3), 3.66 (1H, OCH_3 と $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ の重複), 3.75 (3H, s, OCH_3), 3.76 (1H, d, OCH_3 と $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ の重複), 3.93 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, 2-CH), 4.01 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, $\text{NCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 4.09 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, COCH), 7.20 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, Ar-H), 7.33 (2H, t, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), 7.40 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, Ar-H); ^{13}C -NMR: δ 23.3, 23.9, 30.7, 43.8, 49.6, 50.6, 52.7, 53.1, 75.9, 93.2, 126.4, 128.2, 128.5, 136.2, 143.8, 164.8, 168.4, 171.6; MALDI-TOF-MS: $[\text{M}^+]$, 373.08.

元素分析

実測値 : C, 64.59; H, 6.28; N, 3.77.

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ としての計算値 : C, 64.33; H, 6.21; N, 3.75.

2-(6-オキソ-8-(4-メチルフェニル)-3,4,6,7-テトラヒドロ-2*H*-ピロロ[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-イル)マロン酸ジメチル(**32c**).

反応は **30c** と **8** それぞれ (20mmol)を用いて、4 時間加熱を行い、**32c** が白色粉末として得られた。mp 109-111°C; IR: 1736, 1697, 1645 cm^{-1} ; ^1H -NMR: δ 2.02-2.14 (2H, m, CH_2), 2.33 (3H, s, ArCH_3), 3.50 (1H, dt, $J = 13.2, 6.6$ Hz, $\text{NCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.65 および 3.75 (それぞれ 3H, s, OCH_3), 3.91 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, 2-CH), 3.99 (1H, dt, $J = 11.0, 5.5$ Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 4.06 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, COCH), 4.11 (1H, ddd, $J = 11.0, 7.5, 5.5$ Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 4.21 (1H, dt, $J = 13.2, 6.6$ Hz, $\text{NCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 7.14 および 7.29 (それぞれ 2H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar-H); ^{13}C -NMR: δ 21.2, 22.7, 38.2, 43.8, 50.6, 52.7, 53.2, 65.5, 93.4, 128.4, 129.0, 133.2, 136.1, 144.4, 164.7, 168.4, 171.7; MALDI-TOF-MS: $[\text{M}^+]$, 359.12.

元素分析

実測値 : C, 63.54; H, 5.99; N, 3.83.

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ としての計算値 : C, 63.50; H, 5.89; N, 3.90.

2-(3,3-ジメチル 6-オキソ-8-(4-メチルフェニル)-3,4,6,7-テトラヒドロ-2*H*-ピロロ[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-yl)マロン酸ジメチル(**32d**).

反応は **30d** と **8** それぞれ (30 mmol)を用いて、5 時間加熱を行い、**32d** が白色粉末として得られた。mp 179-181°C; IR: 1730, 1689, 1649 cm^{-1} ; ^1H -NMR: δ 1.07 および 1.08 (それぞれ 3H, s, CH_3), 2.33 (3H, s, ArCH_3), 3.10 (1H, d, $J = 12.9$, Hz, $\text{NCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.64 (3H, s, OCH_3), 3.64 (1H, d, $J = 10.3$, Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.74 (3H, s, OCH_3), 3.74 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.92 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, 2-CH), 4.00 (1H, d, $J = 12.9$, Hz, $\text{NCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 4.07 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, COCH), 7.14 および 7.29 (それぞれ 2H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar-H); ^{13}C -NMR: δ 21.2, 23.3, 23.9, 30.7, 43.8, 49.6, 50.7, 52.6, 53.1, 75.9, 93.3, 128.4, 129.0, 133.2, 136.1, 143.5, 164.8, 168.5, 171.6; MALDI-TOF-MS: $[\text{M}^+]$, 387.16.

元素分析

実測値 : C, 65.29; H, 6.65; N, 3.57.

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ としての計算値 : C, 65.10; H, 6.50; N, 3.62.

2-(8-(4-メトキシフェニル)-6-オキソ-3,4,6,7-テトラヒドロ-2*H*-ピロロ[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-yl)マロン酸ジメチル(32e).

反応は 30e と 8 それぞれ (30 mmol)を用いて、4時間加熱を行い、32e が淡黄色粉末として得られた。mp 136-139°C; IR: 1738, 1695, 1606 cm^{-1} ; ^1H -NMR: δ 2.02-2.14 (2H, m, CH_2), 3.50 (1H, dt, $J = 13.2, 6.6$ Hz, $\text{NCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.65, 3.76 および 3.80 (それぞれ 3H, s, OCH_3), 3.91 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, 2-CH), 4.00 (1H, ddd, $J = 11.0, 7.5, 4.9$ Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 4.04 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, COCH), 4.11 (1H, dt, $J = 11.0, 5.5$ Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 4.21 (1H, dt, $J = 13.2, 6.6$ Hz, $\text{NCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 6.87 および 7.33 (それぞれ 2H, d, $J = 9.0$ Hz, Ar-H); ^{13}C -NMR: δ 22.7, 38.2, 43.9, 50.6, 52.6, 53.2, 55.3, 65.5, 93.2, 113.7, 128.5, 129.7, 144.0, 158.1, 164.6, 168.4, 171.7; MALDI-TOF-MS: $[\text{M}^+]$, 375.10.

元素分析

実測値 : C, 60.50; H, 5.70; N, 3.73.

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_7$ としての計算値 : C, 60.50; H, 5.64; N, 3.73.

2-(8-(4-メトキシフェニル)-3,3-ジメチル-6-オキソ-3,4,6,7-テトラヒドロ-2*H*-ピロロ[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-yl)マロン酸ジメチル(32f).

反応は 30f と 8 それぞれ (20 mmol)を用いて、4時間加熱を行い、32f が淡黄色粉末として得られた。mp 138-141°C; IR: 1732, 1689, 1651 cm^{-1} ; ^1H -NMR: δ 1.07 および 1.08 (それぞれ 3H, s, CH_3), 3.09 (1H, d, $J = 12.9$, Hz, $\text{NCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.64 (3H, s, OCH_3), 3.64 (1H, d, $J = 10.6$, Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.74 (1H, d, $J = 10.6$, Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.75 および 3.80 (それぞれ 3H, s, OCH_3), 3.92 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, 2-CH), 4.01 (1H, d, $J = 12.9$, Hz, $\text{NCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 4.05 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, COCH), 6.88 および 7.33 (それぞれ 2H, d, $J = 8.9$ Hz, Ar-H); ^{13}C -NMR: δ 23.3, 23.9, 30.7, 43.9, 49.6, 50.7, 52.6, 53.1, 55.3, 76.0, 93.1, 113.7, 128.5, 129.7, 143.1, 158.1, 164.8, 168.5, 171.6; MALDI-TOF-MS: $[\text{M}^+]$, 403.14.

元素分析

実測値 : C, 62.68; H, 6.31; N, 3.44.

C₁₆H₁₅NO₄ としての計算値 : C, 62.52; H, 6.25; N, 3.47.

3,4-ジヒドロ-2*H*,6*H*-ピリド[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-カルボン酸メチル誘導体 **33** の合成

メトキシメチレンマロン酸ジメチル **6** (33-40 mmol) をジグリム (15 ml) に溶解してかき混ぜながら、5,6-ジヒドロ-4*H*-1,3-オキサジン **30** (30 mmol) のジグリム (15 ml) 溶液を室温で滴下した。混合液を 180°C のオイルバス中で 8-20 時間かき混ぜた。溶媒と低沸点成分を減圧蒸留して除き、生じた固形物をろ過し、酢酸エチルで洗浄して 3,4-ジヒドロ-2*H*,6*H*-ピリド[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-カルボン酸メチル誘導体 **33** を得た。得られた **33** は ¹H-NMR 分析により十分な純度であることを確認した。分析用試料は酢酸エチルで再結晶した。

6-オキソ-9-フェニル 1-3,4-ジヒドロ-2*H*,6*H*-ピリド[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-カルボン酸メチル (**33a**).

反応は **30a** (30 mmol) と **6** (40 mmol) を 180°C で 8 時間 かき混ぜて行い、**33a** が淡黄色粉末として得られた。mp 155-156°C; IR: 1728, 1645 cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) : δ 2.21 (2H, quin, *J* = 5.6 Hz, CH₂), 3.70 (3H, s, OCH₃), 3.92 (2H, t, *J* = 5.6 Hz, OCH₂), 4.42 (2H, t, *J* = 5.6 Hz, NCH₂), 7.28 (1H, t, *J* = 6.9 Hz, Ar-H), 7.37-7.42 (4H, m, Ar-H), 8.09 (1H, s, CH).; ¹³C-NMR: δ 21.1, 40.2, 52.0, 66.0, 105.5, 108.2, 127.2, 128.4, 129.1, 134.9, 147.8, 156.1, 158.7, 166.3; MALDI-TOF-MS: [M⁺], 285.06.

元素分析

実測値 : C, 67.56; H, 5.30; N, 4.89.

C₁₆H₁₅NO₄ としての計算値 : C, 67.36; H, 5.30; N, 4.91.

3,3-ジメチル-6-オキソ-9-フェニル-3,4-ジヒドロ-2*H*,6*H*-ピリド[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-カルボン酸メチル (**33b**).

反応は **30b** (30 mmol) と **6** (33 mmol) を 180°C で 8 時間 かき混ぜて行い、**33b** が淡黄色

粉末として得られた。mp 177-180°C; IR: 1730, 1687, 1662, cm^{-1} ; ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1.05 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 3.70 (2H, s, OCH_2), 3.71 (3H, s, OCH_3), 4.12 (2H, s, NCH_2), 7.30 (1H, t, $J = 6.6$ Hz, Ar-H), 7.38-7.43 (4H, m, Ar-H), 8.12 (1H, s, CH); ^{13}C -NMR: δ 23.0, 28.3, 51.4, 52.1, 75.1, 105.1, 108.4, 127.2, 128.4, 129.1, 135.0, 147.8, 155.0, 158.8, 166.3; MALDI-TOF-MS: $[\text{M}^+]$, 313.1.

元素分析

実測値 : C, 69.23; H, 6.31; N, 4.44.

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ としての計算値 : C, 68.99; H, 6.11; N, 4.47.

9-(4-メチルフェニル)-6-オキソ-3,4-ジヒドロ-2*H*,6*H*-ピリド[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-カルボン酸メチル(33c).

反応は 30c (30 mmol)と 6 (33 mmol)を 180°C で 6 時間 かき混ぜて行い、33c が淡黄色粉末として得られた。mp 188-190°C; IR: 1724, 1655 cm^{-1} ; ^1H -NMR: δ 2.29 (2H, quin, $J = 6.0$ Hz, CH_2), 2.38 (3H, s, ArCH_3), 3.89 (3H, s, OCH_3), 4.13 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, OCH_2), 4.39 (2H, t, $J = 5.5$ Hz, NCH_2), 7.20 および 7.28 (それぞれ 2H, d, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 8.32 (1H, s, CH); ^{13}C -NMR: δ 21.1, 21.2, 40.2, 52.0, 66.0, 105.5, 108.1, 129.0, 129.1, 131.9, 137.0, 147.8, 156.1, 158.7, 166.4; MALDI-TOF-MS: $[\text{M}^+]$, 299.07.

元素分析

実測値 : C, 68.48; H, 5.74; N, 4.73.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ としての計算値 : C, 68.21; H, 5.72; N, 4.68.

3,3-ジメチル-9-(4-メチルフェニル)-6-オキソ-3,4-ジヒドロ-2*H*,6*H*-ピリド[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-カルボン酸メチル(33d).

反応は 30d (30 mmol)と 6 (40 mmol)を 180°C で 8 時間かき混ぜて行い、33d が淡黄色粉末として得られた。mp 195-196°C; IR: 1728, 1637 cm^{-1} ; ^1H -NMR: δ 1.15 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 2.38 (3H, s, ArCH_3), 3.83 (2H, s, OCH_2), 3.89 (3H, s, OCH_3), 3.99 (2H, s, NCH_2), 7.21 および 7.29 (それぞれ 2H, d, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 8.34 (1H, s, CH); ^{13}C -NMR: δ 21.2, 23.0, 28.3, 51.4, 52.0, 75.0, 105.1,

108.3, 129.0, 129.2, 132.0, 137.0, 147.7, 155.0, 158.8, 166.4;
MALDI-TOF-MS: [M⁺], 327.1.

元素分析

実測値 : C, 69.98; H, 6.56; N, 4.38.

C₁₉H₂₁NO₄ としての計算値 : C, 69.71; H, 6.47; N, 4.28.

9-(4-メトキシフェニル)-6-オキソ-3,4-ジヒドロ-2*H*,6*H*-ピリド
[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-カルボン酸メチル(33e)

反応は 30e (30 mmol)と 6 (40 mmol)を 180°C で8時間 かき混ぜて行い、33e が淡桃色粉末として得られた。mp 180-182°C; IR: 1724, 1655 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 2.29 (2H, quin, *J* = 6.0 Hz, CH₂), 3.83 および 3.89 (それぞれ 3H, s, OCH₃), 4.13 (2H, t, *J* = 6.0 Hz, OCH₂), 4.39 (2H, t, *J* = 5.6 Hz, NCH₂), 6.93 および 7.32 (それぞれ 2H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar-H), 8.30 (1H, s, CH); ¹³C-NMR: δ 21.2, 40.2, 52.0, 55.4, 66.0, 105.3, 108.0, 113.9, 127.2, 130.3, 147.7, 156.0, 158.7, 158.8, 166.4; MALDI-TOF-MS: [M⁺], 315.06.

元素分析

実測値 : C, 64.80; H, 5.46; N, 4.53.

C₁₇H₁₇NO₅ としての計算値 : C, 64.75; H, 5.43; N, 4.44.

9-(4-メトキシフェニル)-3,3-ジメチルシ-6-オキソ-3,4-ジヒドロ-2*H*,6*H*-
ピリド[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-カルボン酸メチル(33f).

反応は 30f (30 mmol)と 6 (40 mmol)を 180°C で8時間 かき混ぜて行い、33f が淡桃色粉末として得られた。mp 169-172°C; IR: 1730, 1693, 1664 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 1.15 (6H, s, 2×CH₃), 3.83 (2H, s, OCH₂), 3.84 および 3.89 (それぞれ 3H, s, OCH₃), 3.99 (2H, s, NCH₂), 6.93 および 7.32 (それぞれ 2H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar-H), 8.32 (1H, s, CH); ¹³C-NMR: δ 23.0, 28.3, 51.4, 52.0, 55.4, 75.1, 104.9, 108.3, 113.9, 127.2, 130.2, 147.7, 154.9, 158.7, 158.8, 166.4; MALDI-TOF-MS: [M⁺], 343.09.

元素分析

実測値 : C, 66.71; H, 6.06; N, 4.02.

C₁₉H₂₁NO₅ としての計算値 : C, 66.46; H, 6.16; N, 4.08.

6. 4 ま と め

三種の α,β -不飽和エステル **2**、**4** および **6** との反応において、2-ベンジル-5,6-ジヒドロ-4*H*-1,3-オキサジン誘導体 **30** は、環と側鎖間のエナミノエーテル互変異性体として *C*-アルキル化、次いで環化し、橋頭窒素原子を有する縮合複素環化合物を生成した。

3,4-ジヒドロ-2*H*-ピロロ[2,1-*b*]オキサジン-7-イリデン酢酸メチル誘導体 **31** を 71-79% の収率で得た。2-(3,4,6,7-テトラヒドロ-2*H*-ピロロ[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-イル)マロン酸ジメチル誘導体 **32** を収率 43-59% で得た。また、3,4-ジヒドロ-2*H*,6*H*-ピリド[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-カルボン酸メチル誘導体 **33** を 32-59% の収率で得た。

これら 3,4-ジヒドロ-2*H*-ピロロ[2,1-*b*]オキサジン-7-イリデン酢酸メチル誘導体 **31**、2-(3,4,6,7-テトラヒドロ-2*H*-ピロロ[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-イル)マロン酸ジメチル誘導体 **32** および 3,4-ジヒドロ-2*H*,6*H*-ピリド[2,1-*b*]-1,3-オキサジン-7-カルボン酸メチル誘導体 **33** はいずれも新規化合物である。

6. 5 文 献

[1] Toke, L.; Blasko, G.; Szabo, L.; Szantay, Cs. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 24, 2459.

[2] Trott, B. M.; Kunz, R. A. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 2475.

[3] a) Pfau, M.; Chiriacescu, M.; Revial, G. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 35, 1549. b) Pfau, M.; Felk, A.; Revial, G. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 1549.

[4] Erden, I.; Ozer, G.; Hoarau, C.; Cao, W., J. *Heterocyclic Chem.*, **2006**, 43, 395.

[5] MALDI-TOF-MS 分析での matrix として *trans*-2-(2-メチル-3-フェニル-2-プロピリデン)マロノニトリル(MPPA)は、Knoevenagel 反応に従ってアルゴン雰囲気下、イオン交換水中で *trans*- α -メチルシンナムアルデヒドとマロノニトリルを 65°C, 1 時間反応させて調製した。¹H-NMR δ : 2.41 (2H, d, J = 1.2 Hz), 7.14 (1H, br s), 7.46 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.39-7.49 (5H, m) ¹³C-NMR δ : 14.9, 81.0, 112.8, 114.4, 128.8, 130.1, 130.3, 133.4, 134.5, 149.6, 164.4; *Anal. Calcd. For* C₁₇H₁₈N₂O₃: C 80.39; H, 5.19; N, 14.42. *Found*: C, 80.67; H, 5.21; N, 14.56.

[6] Butt, M. I.; Neilson, D. G.; Watson, K. M.; Zakir-Ullah, J. *Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1977**, 2328.

[7] Melvin, S.; M. Stevens, C. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68 1917.

[8] Badiang, J. G.; Aube, J. J. *Org. Chem.*, **1996**, 61, 1484. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.84 (2H, pentet, J = 5.7Hz), 3.39 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.45 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 5.6 Hz), 7.22-7.36 (5H, m).

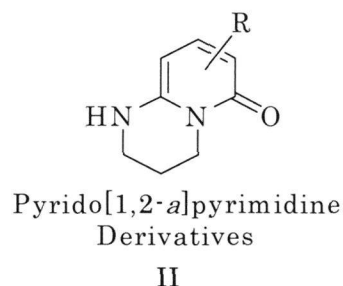
[9] Karade, N. N.; Tiwari, G. B.; Gampawar, S. V., *Synlett*, **2007**, 1921. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.96 (2H, quin, J = 5.8 Hz), 3.58 (1H, t, J = 5.4 Hz), 3.81 (3H, s), 4.37 (2H, t, J = 5.4 Hz), 6.89 (2H, J = 9.4 Hz), 7.87 (2H, d, J = 9.4 Hz).

第 7 章 総 括

7. 1 第 1 章 研究の概要とアミジンの化学

歴史的にアミジンの化学は古いが、エン-1,1-ジアミンあるいはアミジンのエン-1,1-ジアミン互変異性体についての研究が盛んになったのは 1990 年前後からである。

本研究は環状アルカンアミジンにおけるエン-1,1-ジアミン互変異性体 (*N,C*-互変異性体) を利用し、種々の α,β -不飽和カルボニル化合物との反応による縮合複素環骨格の構築、有用物質への誘導を目指したものである。アミジンのエン-1,1-ジアミン互変異性体を利用した反応によ



って、“医薬品中間体”ピリド[1,2-*a*]ピリミジン誘導体 II と同一骨格をもつ化合物類を合成した。第 2 章および第 3 章で述べたエン-1,1-ジアミン互変異性体の反応は、化合物 II の合成における基本骨格の構築が容易で、直ちに利用できる利点がある。

7. 2 第 2 章 二置換アミジンのエン-1,1-ジアミン互変異性体としての反応 - I

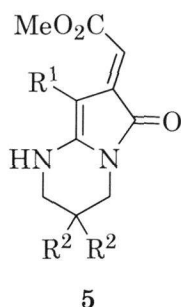
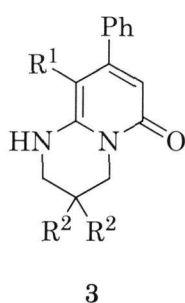
—橋頭位に窒素原子をもつ縮合複素環化合物の合成 - I—

2-ベンジル-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン誘導体 **1** は *N,N'*-二置換アミジンあるいは第 2 級環状アミジンとも呼ばれ、*N,C*-互変異性あるいは *N,N'*-互変異性が可能で、 α,β -不飽和カルボニル化合物との反応ではいずれの場合においても縮合複素環化合物が生成する。

二置換アミジン **1** とベンゾイル酢酸メチル **2** およびアセチレンジカルボン酸ジメチル **4** の反応により、橋頭位に窒素原子をもつ縮合複素環化合物 **3** および **5** を合成した。

アミジン **1** とベンゾイル酢酸エチル **2** の反応では、ピリミジン誘導体 **1** が *N,C*-互変異性体として *C*-アルキル化したのち環化した。エン-1,1-ジアミン互変異性体を用いる化合物 **3** の合成は、医薬品中間体 II の合成における Cheng, G. らの合成法に比べ一段階で合成できる点で、また Huang, Z.-T.

らの合成法との比較でも原料アミジンの合成が容易である点が優れている。



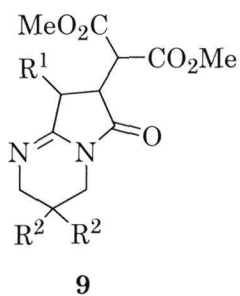
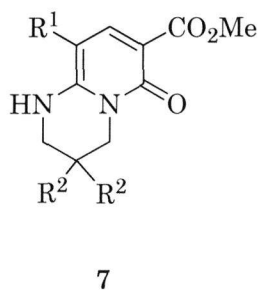
	R ¹	R ²
a	C ₆ H ₅	H
b	C ₆ H ₅	Me
c	4-Me-C ₆ H ₄	H
d	4-Me-C ₆ H ₄	Me
e	4-MeO-C ₆ H ₄	H
f	4-MeO-C ₆ H ₄	Me

アセチレンジカルボン酸ジメチル **4** との反応で合成した化合物 **5** のエステル基は、Hetcor、HMBC および 2D-HOESY 測定により *E*-配置と決定した。アセチレンジカルボン酸ジメチル **4** との反応でもアミジン **1** はエン-1,1-ジアミン互変異性体として *C*-アルキル化したのち環化した。二種の α,β -不飽和カルボニル化合物 **2** および **4** との反応において、アミジン **1** が *N,N'*-互変異性体として環化したピリミジン誘導体の生成は見られなかった。

7.3 第3章 二置換アミジンのエン-1,1-ジアミン互変異性体としての反応 - II

－橋頭位に窒素原子をもつ縮合複素環化合物の合成 - II－

メトキシメチレンマロン酸ジメチル **6** およびエチレントリカルボン酸トリメチル **8** との反応においても、アミジン **1** はエン-1,1-ジアミン互変異性体として反応し橋頭位に窒素原子をもつ縮合複素環化合物 **7** および **9** を生成した。



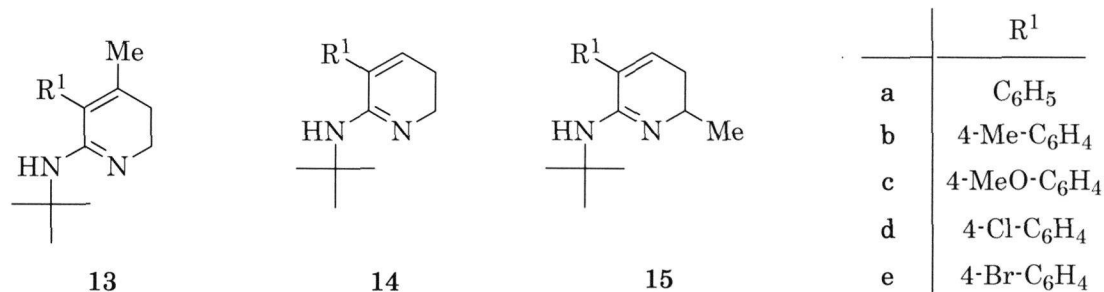
	R ¹	R ²
a	C ₆ H ₅	H
b	C ₆ H ₅	Me
c	4-Me-C ₆ H ₄	H
d	4-Me-C ₆ H ₄	Me
e	4-MeO-C ₆ H ₄	H
f	4-MeO-C ₆ H ₄	Me

アミジン **1** とメトキシメチレンマロン酸ジメチル **6** およびエチレントリカルボン酸トリメチル **8** それぞれとの反応で、いずれも含窒素縮合複素環化合物 **7** および **9** を合成した。化合物 **7** および **9** はいずれも、2-ベンジル-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン誘導体 **1** がエン-1,1-ジアミン互変異性体 (*N,C*-互変異性体) として *C*-アルキル化したのち環化した化合物である。しかし、*N,N*-互変異性体としての環化したピリミジン誘導体の生成は見られなかった。

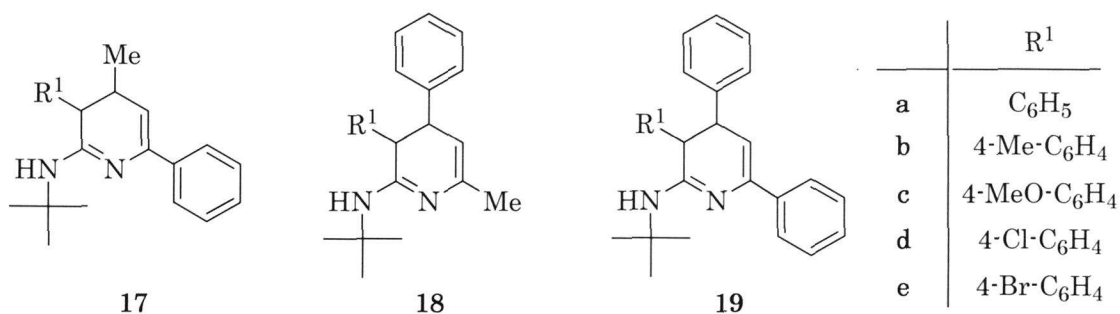
化合物 **7** は医薬品中間体 **II** と同一骨格を有し、医薬品への誘導が可能である。

7. 4 第 4 章 アミジンのエン-1,1-ジアミン互変異性体と α,β -不飽和カルボニル化合物の反応による 2,3-ジヒドロピリジン、3,4-ジヒドロピリジン誘導体および 3,4-ジヒドロピロール-2-オン誘導体の合成

かさ高い *t*-ブチル基の立体障害により *t*-ブチル基の結合した窒素原子上での反応が起こりにくいことは *N*-*t*-ブチルイミンの反応で既に知られている。そのため、一置換アミジン *N*-*t*-ブチルフェニルアセトアミジン **10** は、*N,C*-互変異性体であるエン-1,1-ジアミン互変異性体として反応するが、アルデヒドとケトンではアルキル化の位置が異なっていた。メチルビニルケトン、アクロレインおよびクロトンアルデヒドは 2,3-ジヒドロピリジン誘導体 **13**、**14** および **15** を生成した。これらは、イミノ窒素が β 炭素に求核付加した *N*-アルキル化生成物が、エン-1,1-ジアミン互変異性体としてカルボニル炭素を攻撃し環化したものである。

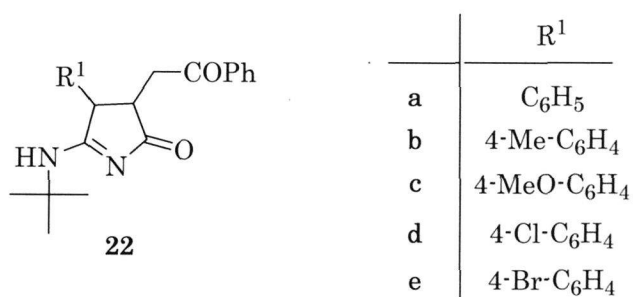


しかしながら、フェニル 1-プロペニルケトン、ベンザルアセトンおよびカルコンとの反応では 3,4-ジヒドロピリジン誘導体 **17**、**18** および **19** を生成した。



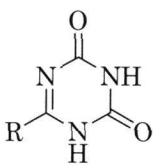
化合物 **17**、**18** および **19** は、*N*-*t*-ブチルベンジルアミジンがエン-1,1-ジアミン互変異性体として α,β -不飽和ケトンに共役付加したのち、再びエン-1,1-ジアミン互変異性体としてそのアミノ窒素がカルボニル炭素を攻撃し、環化した化合物である。この反応の違いはアルデヒドとケトンの求核性の差によるものである。

また、3-ベンゾイルアクリル酸エチル **22** との反応によって、3,4-ジヒドロピロール-2-オン誘導体 **23** を合成した。反応経路は化合物 **17-19** の生成と同様に *C*-アルキル化であるが、 α,β -不飽和エステルとして反応し環化した。すなわち、窒素原子との反応はケトンのカルボニル炭素ではなく、エステルのカルボニル炭素で起こった。



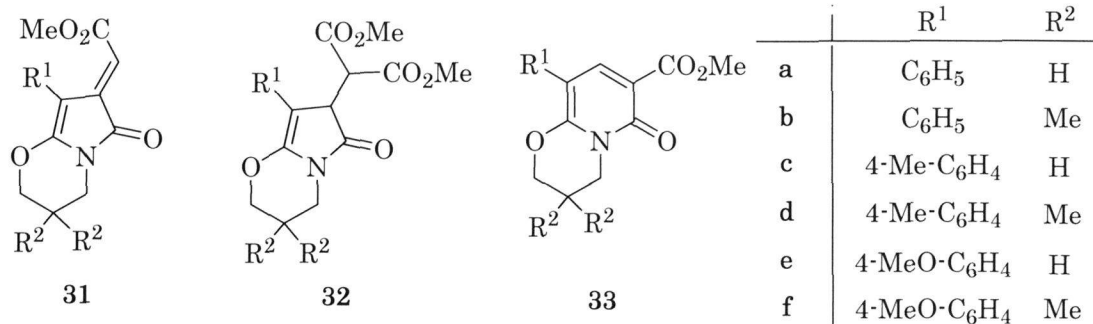
7. 5 第 5 章 Retro-Ene 反応を利用した 1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*,3*H*)-ジオン誘導体の新しい合成法
 -*N*-*t*-ブチルアミジンと炭酸ジフェニルの反応-

N-*t*-ブチルベンズアミジン **24** と炭酸ジフェニル **25** を反応させ、1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*,3*H*)-ジオン誘導体 **29** を高収率で合成した。この反応では、同時に 2-メチルプロペンおよびベンゾニトリルが発生し、その構造を確認した。室温で反応させると炭酸ジフェニル **25** はイミノ窒素に付加し、カルバミン酸エステル **26a** を生成した。このエステル **26a** は加熱によりフェノールが脱離してイソシアナート誘導体 **27** の生成が予想される。イソシアナート誘導体が二分子間で、あるいはイソシアナート誘導体 **27** とカルバミン酸エステル **26a** との間で環化しテトラゾシン誘導体 **28** が生成する。**28** は立体加速された Retro-Ene 反応による 2-メチルプロペンの脱離およびベンゾニトリルの脱離による環縮小反応が起こり、1,3,5-トリアジン-2,4(1*H*,3*H*)-ジオン誘導体 **29** が生成した。

 29		R		R		R
	a	C ₆ H ₅	f	Me	k	C ₆ H ₅ ·CH ₂
	b	4·Me·C ₆ H ₄	g	Et	l	4·Me·C ₆ H ₄ ·CH ₂
	c	4·MeO·C ₆ H ₄	h	Pr	m	4·MeO·C ₆ H ₄ ·CH ₂
	d	4·Cl·C ₆ H ₄	i	<i>i</i> Pr	n	4·Cl·C ₆ H ₄ ·CH ₂
	e	4·Br·C ₆ H ₄	j	C ₆ H ₁₁		

7. 6 第 6 章 環状イミド酸エステルと α,β -不飽和エステルの反応による新規縮合複素環、ピロロ[2,1-*b*]-1,3-オキサジンおよびピリド[2,1-*b*]-1,3-オキサジン誘導体の合成

2-アルキル-5,6-ジヒドロ-4*H*-1,3-オキサジン誘導体 **30** はイミノエーテルであり、エナミノエーテルとの互変異性がある。この互変異性を利用しアセチレンジカルボン酸ジメチル **4**、エチレントリカルボン酸トリメチル **8** およびメトキシメチレンマロン酸ジメチル **6** との反応により新規縮合複素環化合物 **31**、**32** および **33** を合成した。



3,4-ジヒドロ・2*H*-ピロロ[2,1-*b*]オキサジン・7-イリデン酢酸メチル誘導体 **31** の構造は、NMR スペクトル分析により第 4 章で合成した化合物 **5** と同じくエステル基は *E*-配置と決定した。

1,3-オキサジン誘導体 **30** は、三種の α,β -不飽和エステルとの反応でいずれの場合もエナミノエーテルとして *C*-アルキル化したのち環化し、ピロロ[2,1-*b*]オキサジン・7-イリデン酢酸メチル誘導体 **31**、ピロロ[2,1-*b*]-1,3-オキサジン・7-イルマロン酸ジメチル誘導体 **32** およびピリド[2,1-*b*]-1,3-オキサジン・7-カルボン酸メチル誘導体 **33** を生成した。

合成した **31-33** は新規縮合複素環化合物である。また、この反応は 1,3-オキサジン骨格の構築法として利用が可能である。

謝 辞

本論文の礎であります複素環化合物の合成研究では、宮島伸吾名誉教授ならびに故伊藤邦夫准教授の永きにわたるご指導、ご鞭撻を賜りました。ここに厚くお礼申し上げます。また、本論文の作成は吉田泰彦教授のご指導により成しえたもので、誠心よりお礼申し上げます。

論文審査においては、懇切なご指導を戴きました吉田泰彦教授、福島康正教授、石井茂准教授に厚く感謝し、お礼申し上げます。

第5章の研究論文は伊藤先生が投稿され、直後の入院、そしてご逝去により中断しておりましたが、川瀬義矩教授のご指導、ご協力により受理されたもので川瀬義矩教授に厚くお礼申し上げます。第4章の纏めで、X線結晶構造解析における勝亦徹教授のご教示に厚くお礼申し上げます。さらに、第2章および第3章の研究では、構造決定に関してバイオ・ナノエレクトロニクス研究センター、相川俊一氏の多大なるご協力を戴きました。心から感謝致します。

本研究の遂行にあたって、有機合成化学研究室大学院生の矢野大吾、石井佳子、三井田広行、関口千春、相馬孝司の諸氏さらに若井明日香氏を始めとして多くの卒論生にご協力を戴きました。皆様方に厚くお礼申し上げます。

論文リスト

1. Kunio Ito, Yoshiko Kizuka and Shogo Ihara, "Synthesis of Heterocyclic Compounds Using Amidines as Their Ene-1,1-diamine Tautomers. II. Synthesis of 2,3-Dihydropyridine, 3,4-Dihydropyridine and 3,4-Dihydropyrrol-2-one Derivatives by the Reaction of Amidines with α,β -unsaturated Carbonyl Compounds", J. Heterocyclic Chem., **43**, 1217 (2006).
2. The late Kunio Ito, Chiharu Sekiguchi, Asuka Wakai, Hiroyuki Miida and Shogo Ihara, "Retro-Ene Reactions in Heterocyclic Synthesis.V. A Novel Synthetic Method for 1,3,5-Triazine-2,4(1*H*,3*H*)-diones", J. Heterocyclic Chem., **44**, 1533 (2007).
3. Shogo Ihara, Takashi Soma, Daigo Yano and Yasuhiko Yoshida, "Synthesis of Heterocyclic Compounds Using Amidines as Their Ene-1,1-diamine Tautomers. III. Synthesis of *N*-bridged Heterocycles:
1,3,4,5-Tetrahydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidine-7-carboxylates and 2-(2,3,4,6,7,8-Hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrimidin-7-yl)malonates". J. Heterocyclic Chem. in press.
4. Shogo Ihara, Takashi Soma, Daigo Yano, Shunichi Aikawa and Yasuhiko Yoshida, "Synthesis of Heterocyclic Compounds Using Amidines as Their Ene-1,1-diamine Tautomers. IV. Synthesis of *N*-bridged Heterocycles:
1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-*a*]pyrimidin-6-ones and Methyl 1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-*a*]pyrimidin-7-ylideneacetates". Synth. Commun. to be submitted.
5. Shogo Ihara, Takashi Soma, Daigo Yano, Shunichi Aikawa and Yasuhiko Yoshida, Reaction of Cyclic Imidate with

- α,β -Unsaturated Esters: Synthesis of New Pyrrolo[2,1-*b*]-1,3-oxazine and pyrido[2,1-*b*]-1,3-oxazine Derivatives. J. Heterocyclic Chem. to be submitted.
6. Shogo Ihara and Tatsuo Tanaka, "*Betula platyphyla* var. *japonica* Seed Oil: A Rich Source of Linoleic Acid" J. Am. Chemists' Soc., 1980, 57, 421.
 7. Shogo Ihara and Tatsuo Tanaka, "Fatty Acid Compositions of the Oils of *Celtis sinensis* var. *japonica* and *Zelkova serrata*" J. Am. Oil Chemists' Soc. 1978, 55, 471.
 8. Tatsuo Tanaka, Shogo Ihara and Yoshito Koyama, "*aphananthe aspera* Kernel Oil: A Rich Source of Linoleic Acid", J. Am. Oil Chemists' Soc., 1977, 54, 269.
 9. Shogo Ihara, Masayoshi Kato and Tatsuo Tanaka, "Studies on Lesser Known Seed Oils from Japanese Plants IX. Seed Oils from Thirteen Species of Japanese Plants", 東洋大学工学部研究報告, No.15, pp.27-32(1979).
 10. Shogo Ihara, Masayoshi Kato, Yoshito Koyama and Tatsuo Tanaka, "Studies on Lesser Known Seed Oils from Japanese Plants VIII. Seed Oils from Twelve Species of Japanese Plants", 東洋大学工学部研究報告, No.13, pp.49-53 (1977).

